

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2016.20160501

血人绒毛膜促性腺激素对葡萄胎恶变的早期预测价值

朱 烨, 苏亦平, 周 璘, 周 娟*

南京医科大学附属南京市妇幼保健院妇科, 南京 210004

[摘要] **目的:**探讨葡萄胎恶变的影响因素及动态监测血人绒毛膜促性腺激素(hCG)对葡萄胎恶变的早期预测作用。**方法:**回顾分析 2007 年 1 月—2014 年 9 月在南京医科大学附属南京市妇幼保健院诊治的 102 例葡萄胎患者的临床资料, 其中 50 例恶变为侵蚀性葡萄胎。通过单变量分析方法分析年龄、生育史、妊娠时间、治疗前血 hCG 水平、清宫后 1 d 血 hCG 水平和清宫后 1 周血 hCG 水平与葡萄胎恶变的相关性; 用 ROC 曲线分析清宫后 1 d 与清宫后 1 周的血 hCG 水平对葡萄胎恶变的预测价值。**结果:**恶变组与治愈组的年龄、清宫后 1 d 血 hCG 水平和清宫后 1 周血 hCG 水平差异有统计学意义($P<0.05$)。清宫后 1 d 血 hCG 水平预测葡萄胎恶变的 ROC 曲线下面积为 0.60 ± 0.04 、敏感度 40.4%、特异度 77%、预测葡萄胎恶变的阈值为 9 300 mIU/mL; 清宫后 1 周血 hCG 水平预测葡萄胎恶变的 ROC 曲线下面积为 0.82 ± 0.03 、敏感度 71.6%、特异度 80.8%、预测葡萄胎恶变的阈值为 6 567 mIU/mL。**结论:**年龄、清宫后 1 d hCG 水平和清宫后 1 周血 hCG 水平是葡萄胎恶变的相关危险因素, 清宫后 1 周血 hCG 水平对葡萄胎恶变的预测最有价值。

[关键词] 葡萄胎; 侵蚀性葡萄胎; 人绒毛膜促性腺激素; 预测; 临床因素

[中图分类号] R 737.3

[文献标志码] A

Early prediction value of blood human chorionic gonadotropin level for post-mole gestational trophoblastic neoplasia

ZHU Ye, SU Yi-ping, ZHOU Lin, ZHOU Juan*

Department of Gynecology, Nanjing Maternity and Child Health Care Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210004, Jiangsu, China

[Abstract] **Objective:** To identify the clinical factors associated with hydatidiform mole and to investigate the early prediction effect of dynamic monitoring of blood human chorionic gonadotropin(hCG) for gestational trophoblastic neoplasia (GTN). **Methods:** The clinical data of 102 cases of hydatidiform mole diagnosed and treated in Nanjing Maternity and Child Health Care Hospital of Nanjing Medical University were analyzed, among which 50 cases developed into GTN. The univariate analysis method was used to analyze the correlation between age, childbearing history, pregnancy time, blood hCG levels before treatment, one day after curettage and one week after curettage with post-mole GTN. The ROC curve analysis was used to analyze the predictive value of blood hCG levels one day and one week after curettage for post-mole GTN. **Results:** The differences in age, blood hCG levels one day and one week after curettage between the malignant group and the cure group were statistically significant ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of the blood hCG level one day after curettage predicting GTN was 0.60 ± 0.04 , sensitivity 40.4%, specificity 77%, and the cut-off point was 9 300 mIU/mL. The AUC of the blood hCG level one week after curettage predicting GTN was 0.82 ± 0.03 , sensitivity 71.6%, specificity 80.8%, and the cut-off point was 6 567 mIU/mL. **Conclusions:** Age, blood hCG levels one day and one week after curettage were independent risk factors associated with post-mole GTN. The blood hCG level one week after curettage is the most reliable and strongest predicative factor for post-mole GTN.

[Key Words] hydatidiform mole; gestational trophoblastic neoplasia; human chorionic gonadotropin; prediction; clinical factors

[收稿日期] 2016-04-19

[接受日期] 2016-06-14

[基金项目] 江苏省妇幼保健科研项目(F201211), 南京市科技发展项目(201503049). Supported by Maternal and Child Health Research Project of Jiangsu Province (F201211) and Nanjing Science and Technique Development Foundation (201503049).

[作者简介] 朱 烨, 硕士, 主治医师. E-mail: 13951816389@163.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 025-52226881, E-mail: zjl_student@sina.com

葡萄胎是妊娠滋养细胞相关疾病中最常见的类型,其中部分可能发展为妊娠滋养细胞肿瘤(GTN)^[1-2]。然而,目前葡萄胎恶变的病因尚不清楚,且不能在葡萄胎阶段预测恶变。临床上一般对清宫后葡萄胎患者随访 2 年,主要监测血人绒毛膜促性腺激素(hCG)水平及进行影像学检查。但是 2 年的定期随访给患者带来了心理、经济的双重压力。因此,寻求早期预测葡萄胎恶变的方法显得尤为重要,以根据不同的恶变风险对患者进行分层管理,对恶变高危倾向的患者加强随访、早期干预,对低危倾向患者则缩短随访期、减轻压力。本研究通过回顾分析葡萄胎患者的临床资料,探索可能导致其恶变的因素,并分析 hCG 早期预测作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2007 年 1 月—2014 年 12 月在南京市妇幼保健院诊治的临床资料完整的葡萄胎患者 102 例。对其定期随访 hCG 水平:清宫前、清宫后每周复查 1 次,至降至正常水平。其中,52 例葡萄胎患者 hCG 降至正常后定期复查 1 年,治愈(治愈组);另 50 例患者术后血 hCG 升高,确诊葡萄胎恶变为侵蚀性葡萄胎(恶变组)。葡萄胎继发侵蚀性葡萄胎的诊断参照 2000 年国际妇产科联合会(FIGO)标准:葡萄胎清宫术后每周监测 1 次血 hCG 水平,连续 3 周或 3 周以上血 hCG 至少 4 次成平台状态(±10%),或连续 2 周或 2 周以上血 hCG 至少 3 次上升(>10%)。排除标准:葡萄胎残留、葡萄胎清宫后预防性化疗及清宫后再次妊娠者。

1.2 观察指标 记录患者年龄、生育史、妊娠时间,动态监测治疗前后的血 hCG 水平。妊娠时间为末次月经至确诊葡萄胎的时间。记录治疗前的血 hCG 水平,监测清宫后 1 d 的 hCG 水平,此后每周监测 1 次至降至正常水平。

1.3 血 hCG 的检测方法 抽取患者静脉血 3 mL,置于促凝管内,以 2 634 ×g 离心 3 min。采用化学发光免疫分析方法定量测定血清游离 β 亚基 hCG(β-hCG),其正常值为 0~50 mIU/mL。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。计量资料采用独立样本 *t* 检验,率的比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征曲线(ROC)计算血 hCG 预测葡萄胎恶变的截断值、敏感度、特异度。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 两组患者的一般资料分析 治愈组 52 例患者发病时的平均年龄为(29.13±6.3)岁(20~47 岁),平均妊娠时间为(70.3±10.2) d(38~150 d);恶变组 50 例患者发病时的平均年龄为(32.5±17.9)岁(17~55 岁),平均妊娠时间为(70.1±8.3) d(40~126 d)。治愈组患者治疗前、清宫后 1 d、清宫后 1 周的血 hCG 水平中位数分别为 108 420、53 568、2 050 mIU/mL;恶变组治疗前、清宫后 1 d、清宫后 1 周的血 hCG 水平中位数分别为 171 612、69 436、6 810 mIU/mL。

102 例葡萄胎患者中,初次妊娠患者 42 例,包括治愈组 26 例、恶变组 16 例;有流产史、无生育史者 28 例,包括治愈组 11 例、恶变组 17 例;生育 1 次者 27 例,包括治愈组 13 例、恶变组 14 例;生育 2 次及以上者 5 例,包括治愈组 2 例、恶变组 3 例。

结果(表 1)表明:两组年龄≥40 岁的患者比例差异有统计学意义(*P*=0.032),提示高龄为葡萄胎恶变的高危因素。两组清宫前血 hCG 水平差异无统计学意义,但恶变组血 hCG 水平>200 000 mIU/mL 的患者比例明显大于治愈组(*P*=0.030);两组清宫后 1 d、清宫后 1 周的血 hCG 水平差异有统计学意义(*P*<0.05)。两组妊娠时间、生育史差异无统计学意义。

表 1 治愈组与恶变组的一般资料比较

临床变量	治愈组(N=52)	恶变组(N=50)	<i>P</i> 值
年龄(岁)			
<40	47(90.3)	38(76.0)	
≥40	5(9.7)	12(24.0)	0.032
生育史 <i>n</i> (%)			0.593
未生育	37(71.1)	33(66.0)	
生育 1 次	13(25.0)	14(28.0)	
生育 ≥2 次	2(3.9)	3(6.0)	
妊娠时间(d)	70.3	70.0	0.698
清宫前 hCG(mIU/mL)	158 961±512 703	196 353±183 843	0.061
>200 000 <i>n</i> (%)	22(42.3)	35(70.0)	0.030
≤200 000 <i>n</i> (%)	30(57.7)	15(30.0)	
清宫后 1 d 平均 hCG(mIU/mL)	56 582±17 573	88 659±36 311	0.018
清宫后 1 周平均 hCG(mIU/mL)	3 083±8 467	13 215±9 730	0.004

2.2 清宫后 1 d、1 周血 hCG 水平对葡萄胎恶变的预测价值 结果(图 1)显示:清宫后 1 d 血 hCG 水平预测葡萄胎恶变的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.60 ± 0.04 , 诊断敏感度为 40.4%、特异度为 77.0%, 预测葡萄胎恶变的阈值为 9 300 mIU/mL; 清宫后 1 周血 hCG 水平预测葡萄胎恶变的 AUC 达 0.82 ± 0.03 , 诊断敏感度为 71.6%、特异度为 80.8%, 预测葡萄胎恶变的阈值为 6 567 mIU/mL。由此可见,清宫后 1 周血 hCG 水平预测葡萄胎恶变的准确性较高,大于 6 567 mIU/mL 患者恶变倾向大。

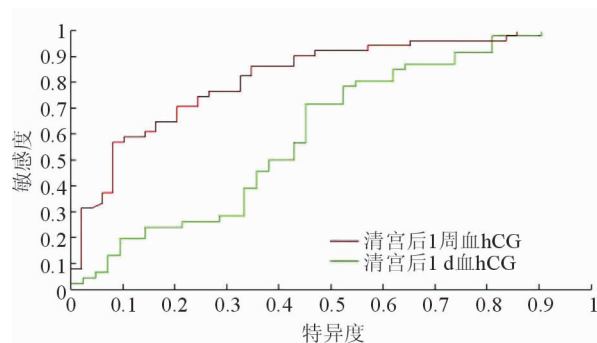


图 1 清宫后 1 d、1 周血 hCG 水平预测葡萄胎恶变的 ROC 曲线

3 讨论

随着辅助检查技术的进步,葡萄胎的早期诊断率日渐提高。但是,葡萄胎后 GTN 的发生率较高,其中以侵蚀性葡萄胎为主。继发于葡萄胎患者的侵蚀性葡萄胎发病年龄以 26~30 岁多见,其中 71.9% 为 35 岁以下发病^[1]。现代社会大于 40 岁的高龄产妇越来越多,首次妊娠年龄也增大。因此,GTN 和孕妇年龄的关系研究显得尤为重要。FIGO 妇科肿瘤委员会 2000 年制定的预后评分系统将年龄纳入其中。本研究也显示,年龄是葡萄胎恶变的危险因素。此外,国外文献^[2]报道,妇女孕产次越多,葡萄胎发病率越高,但本研究显示孕产次数与葡萄胎恶变率无显著相关性。

血 hCG 是妊娠期间由胎盘滋养层细胞分泌的糖蛋白激素。hCG 由两个独立的非共价键相连的肽链(α 亚基和 β 亚基)构成。hCG α 亚基氨基酸数量及排列顺序与卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、促甲状腺激素(TSH)的亚基相同; β 亚基氨基酸末尾的 28~32 个氨基酸为其特有。不存在于其他糖蛋白中,决定了 hCG 的生物学活性及免疫学的高度特异性。因此,将 β 亚基 hCG (β -hCG)作为

监测葡萄胎后转归的重要指标,也是妊娠滋养细胞相关疾病的重要血清标志物^[3],其能反映滋养细胞数目、功能及增长变化过程。

在葡萄胎的自然转归中,葡萄胎清宫后血 hCG 逐渐下降,24 h 内大多呈对数下降,降至正常的平均时间约为 9 周,最长不超过 14 周。因此,葡萄胎治疗后连续测定 β -hCG 水平并观察其消退规律是预测葡萄胎恶变及早期诊断 GTN 的可靠、敏感指标^[4]。血 hCG 水平与葡萄胎恶变正相关,清宫前血 hCG < 49 000 mIU/mL 的葡萄胎患者恶变的发生率接近零^[5]。本研究显示,清宫前血 hCG > 200 000 mIU/mL 的患者在恶变组的比例明显较大。本研究中,清宫后 1 d、1 周血 hCG 水平下降缓慢者葡萄胎恶变率高,其中清宫术后 1 周血 hCG 水平预测葡萄胎恶变的准确率更高,可能与恶变者进入血循环的滋养细胞较未恶变者多且增殖快、凋亡慢有关。

有学者^[6]认为,葡萄胎在生长初期即存在良恶性。葡萄胎患者预防性切除的子宫标本中,有 20% 经病理证实葡萄胎已侵入肌层^[7]。研究^[8]认为,葡萄胎的生物学行为决定了其恶变与否,而与清宫时的孕周关系不大。恶变的葡萄胎是清宫后逐渐进展为恶性还是本身即为恶性目前尚不清楚。目前认为,高危葡萄胎患者仅有 50% 可能恶变,因此是否对其进行预防性化疗一直有争议^[9]。研究^[10]认为, β -hCG > 100 000 mIU/mL 的葡萄胎患者清宫术后应进行预防性化疗以减少恶变。但是,化疗后 hCG 水平若未降至正常,会产生耐药,且化疗存在一定危害。因此,葡萄胎患者清宫后是否需要预防性化疗有待探讨。

参考文献

- [1] 王慰敏,安瑞芳. 葡萄胎的诊治进展[J]. 实用妇产科杂志, 2009, 25(5): 259-260.
- [2] 李红霞,刘伯峰,王延明,等. 妊娠滋养细胞疾病 372 例住院患者临床资料分析[J]. 山西医科大学学报, 2012, 43(12): 944-946.
- [3] van Trommel NE, Sweep FC, Schijf CP, et al. Diagnosis of hydatidiform mole and persistent trophoblastic disease: diagnosis accuracy of total human chorionic gonadotropin (hCG), free hCG and subunits, and their ratios[J]. Eur J Endocrinol, 2005, 153(4): 565-575.
- [4] 谢 幸. 妊娠滋养细胞肿瘤的诊断与治疗前评估[J]. 实用肿瘤杂志, 2008, 23(1): 1-2.
- [5] Woifberg AJ, Berkowitz RS, Goldstein DP, et al.

- Postevacuation hCG levels and risk of gestational trophoblastic neoplasia in women with complete molar pregnancy[J]. *Obstet Gynecol*, 2005,106(3):548-552.
- [6] 薛卫成,沈丹华,张雅贤,等. 妊娠滋养细胞恶性转化的研究进展[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2007,8(5):397-398.
- [7] 潘丹,钱建华. 高危因素对葡萄胎后恶变影响的临床分析[J]. *实用妇产科杂志*, 2011,27(8):612-615.
- [8] Hancock BW. hCG measurement in gestational trophoblastic neoplasia: a critical appraisal[J]. *J Reprod Med*, 2006, 51(11):859-860.
- [9] 李筱莉,陈燕,叶倩. 血清总 β -hCG在妊娠滋养细胞疾病诊治中的临床应用价值[J]. *实验与检验医学*, 2010,28(6):641-642.
- [10] 耿硕,冯凤芝,向阳,等. 有恶变高危因素的葡萄胎患者预防性化疗的结局及临床特点分析[J]. *中华妇产科杂志*, 2011,46(1):24-27.
- [本文编辑] 姬静芳

Type 1 interferons induce changes in core metabolism that are critical for immune function

[Abstract] Greater understanding of the complex host responses induced by type 1 interferon (IFN) cytokines could allow new therapeutic approaches for diseases in which these cytokines are implicated. We found that in response to the Toll-like receptor-9 agonist CpGA, plasmacytoid dendritic cells (pDC) produced type 1 IFNs, which, through an autocrine type 1 IFN receptor-dependent pathway, induced changes in cellular metabolism characterized by increased fatty acid oxidation (FAO) and oxidative phosphorylation (OXPHOS). Direct inhibition of FAO and of pathways that support this process, such as fatty acid synthesis, prevented full pDC activation. Type 1 IFNs also induced increased FAO and OXPHOS in non-hematopoietic cells and were found to be responsible for increased FAO and OXPHOS in virus-infected cells. Increased FAO and OXPHOS in response to type 1 IFNs was regulated by PPAR α . Our findings reveal FAO, OXPHOS and PPAR α as potential targets to therapeutically modulate downstream effects of type 1 IFNs.

I 型干扰素诱导的内在代谢改变是其免疫功能的关键

[摘要] 随着对 I 型干扰素诱导的复杂宿主反应越来越深刻地了解,科学家们在一些细胞因子相关的疾病治疗方案的研发上取得了新进展。本研究发现,在 TLR-9 受体激动剂 CpGA 的刺激下,通过自分泌 I 型干扰素的受体依赖途径,浆细胞样树突状细胞(pDC)可产生 I 型干扰素,后者可诱导细胞代谢发生变化,包括细胞的脂肪酸氧化(FAO)和氧化磷酸化(OXPHOS)水平增加。直接抑制脂肪酸氧化及其相关过程,如脂肪酸合成,可抑制 pDC 的完全激活。I 型干扰素也能促进非造血细胞和病毒感染的细胞 FAO 和 OXPHOS 的升高。PPAR α 参与了 I 型干扰素诱导的代谢变化过程。我们的研究提示了 FAO、OXPHOS、PPAR α 可作为潜在的 I 型干扰素效应的下游干预靶点。

Wu D(武多娇), Sanin DE, Everts B, et al. Type 1 interferons induce changes in core metabolism that are critical for immune function[J]. *Immunity*, 2016, 44(6):1325-1336. doi: 10.1016/j.immuni.2016.06.006.

(卓乐盈 译)