DOI:10.15972/j.cnki.43-1509/r.2019.01.016

·论著:临床医学·

监测血清β-hCG下降时间用于指导妊娠滋养细胞疾病化疗方案的意义

肖维霞[1],马金珠[2]

(云南省中医学院第二附属医院,1.妇产科,2.检验科,云南 昆明 650041)

摘 要: 分析血清β-hCG下降时间指导妊娠滋养细胞疾病(GTD)化疗的意义。选择GTD化疗患者,分析患者β-hCG及经阴道多普勒超声检查结果。GTD良性组在化疗前及前2个疗程化疗阶段,血清β-hCG水平均显著低于GTD恶性组;GTD良性组与恶性组不同化疗阶段血清β-hCG水平总体呈下降趋势,且不同疗程之间的血清β-hCG水平均存在统计学差异;不同化疗疗程阶段血清β-hCG与PSV、EDV水平总体呈负相关,与阻力指数则总体呈正相关。本研究认为血清β-hCG下降时间与其接受化疗的周期和取得的疗效均存在较好的相关性,因此监测血清β-hCG下降时间用于指导GTD化疗方案具有一定的可行性。

关键词: 滋养细胞疾病; 下降时间; 血清β-hCG; 化疗方案; 临床效果

中图分类号:R737.33 **文献标识码:**A

Clinical efficacy of monitoring serum beta-hCG fall time in guiding chemotherapy regimens for gestational trophoblastic disease

XIAO Weixia[1], MA Jinzhu[2]

(1. *Department of Obstetrics and Gynecology*, 2. *Department of Clinical Laboratory*, *Second Affiliated Hospital of Yunnan University of TCM*, *Kunming* 650041, *Yunnan*, *China*)

Abstract: it is to analyze the significance of serum-hCG decrease in guiding gestational trophoblastic disease (GTD) chemotherapy. Patients with GTD chemotherapy were selected to analyze the results of beta-hCG and transvaginal Doppler ultrasound. The levels of serum beta-hCG in GTD benign group were significantly lower than those in GTD malignant group before and during the first two courses of chemotherapy; the levels of serum beta-hCG in GTD benign group and malignant group at different stages of chemotherapy showed a general downward trend, and the levels of serum beta-hCG in different courses of chemotherapy were statistically different. During the course of chemotherapy, serum beta-hCG was negatively correlated with PSV and EDV levels, and positively correlated with resisitant index. This study suggests that the time of serum beta-hCG decline is correlated with the cycle of chemotherapy and the efficacy of chemotherapy. Therefore, it is feasible to monitor the time of serum beta-hCG decline in GTD chemotherapy.

Key words: trophoblastic diseases; falling time; beta hCG serum; chemotherapy regimens; clinical effects

β-绒毛膜促性腺激素(β-hCG)是由胎盘的滋养层细胞分泌的糖蛋白,临床上其比值通常可作为宫内妊娠、异位妊娠和妊娠失败的判断指标[1];妊娠滋养细胞疾病(gestational trophoblastic disease, GTD)是由于滋养细胞异常增生导致的一些列疾病,常见的包括葡萄胎和绒毛膜癌等[2];据国内相关研究报道[2-4],化疗为GTD最为有效和安全的治疗手段,但GTD化疗方案制定的影响因素较多且个体异质性较大,因此本研究将初步分析血清β-hCG下降时间用于指导GTD化疗方案的临床意义,为GTD化疗方案的个性化制定提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究于2016年2月至2018年4月采用病例抽样的方法抽取本院确诊并接受后续治疗的GTD患者共82例。患者平均年龄(28.82±11.28)岁;其

收稿日期:2018-08-29;修回日期:2018-10-24

中良性 GTD 患者 33 例(包括部分性葡萄胎 8 例,完全性葡萄胎 25 例),恶性 GTD 患者 49 例(包括侵袭性葡萄胎 27 例,绒毛膜癌 22 例);恶性 GTD 患者化疗疗程(4.73±1.72)次。

1.2 研究方法

1.2.1 β-hCG 的定量方法及监测时点 β-hCG 的定量采用 ELISA(Export License Status Advisor, ELISA)法(生产商:上海其明生物制剂有限公司//编号:SEC173Ra //物种: Rattus norvegicus//实验方法:双抗夹心法),结果于最大吸收光波长下进行检测(约为 478nm),以吸光度值(A)反应待测样品的浓度,若样品中 A 值超过标准曲线上限时需对原样本进行稀释后重新测定,所得结果乘以稀释倍数得到最终结果;该结果按照 ELISA 试剂盒提供的标准曲线计算方式进行单位换算,最终结果以 mIU/mL 表示。

1.2.2 GTD 化疗效果的评估指标 采用经阴道多普勒超声检查(超声诊断仪:德国 SIEMENS SONOLINE Antares,探头频率 5-7.5MHz)并以相应的结果参数作为 GTD 化疗效果的评估指标,检查前嘱患者排空膀胱,探讨套上避孕套或医用手套后进行消毒,先对子宫进行整体检查(子宫大小、形态、内部回声情况、有无异常肿块等)。评估具体包括:收缩期峰值血流速度(peak syslotic velocity, PSV),舒张末期血流速度(end diastolic velocity, EDV),阻力指数(resisitant index, RI)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件进行统计学分析,所有数据均服从正态分布,其中计数资料用例数表示,采用 χ^2 检验及 Fisher 确切概率法进行基于率的比较;计量资料用均数±标准差,两样本间独立样本 t 检验或 3 组及以上的资料则采用 F 检验;采用 ROC(Receiver Operating Characteristic Curve)受试者特征曲线对监测血清 β-hCG 下降时间用于指导 GTD 化疗方案的临床意义进行分析,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 GTD 良性与恶性组及不同化疗阶段血清 β-hCG 水平比较

结果显示,GTD 良性组在化疗前及前 2 个疗程化疗阶段,血清 β-hCG 水平均显著低于 GTD 恶性组(均有 $P<0.05$);此外,GTD 良性组与恶性组不同化疗阶段血清 β-hCG 水平总体呈下降趋势,且不同疗程之间的血清 β-hCG 水平均存在统计学差异(均有 $P<0.05$);具体结果参见表 1。

表 1 GTD 良性与恶性组血清 β-hCG 水平比较 (mIU/mL)

	化疗前	第 1 疗程后	第 2 疗程后	第 3 疗程后	第 4 疗程后	*F*	*P*
GTD 良性组	8216±356	2626±236[a]	1211±138[ab]	322±46[abc]	149±28[abcd]	93.293	<0.001
GTD 恶性组	9614±538	3394±232[a]	1416±205[ab]	394±72[abc]	164±33[abcd]	112.41	<0.001
t	3.382	3.594	2.812	1.513	0.914		
P	<0.001	<0.001	<0.001	0.181	0.521		

与化疗前比较,[a]$P<0.05$;与第 1 疗程后比较,[b]$P<0.05$;与第 2 疗程后比较,[c]$P<0.05$;与第 3 疗程后比较,[d]$P<0.05$

2.2 不同化疗疗程阶段血清 β-hCG 与多普勒超声结果的相关性

结果显示,不同化疗疗程阶段血清 β-hCG 与 PSV、EDV 水平总体呈负相关,与 RI 则总体呈正相关,且相关系数均具有统计学意义(均有 $P<0.05$)。具体结果参见表 2。

2.3 血清 β-hCG 下降时间指导 GTD 化疗方案临床意义的 ROC 曲线分析

以本研究中患者不同化疗阶段的血清 β-hCG 水平为诊断标准,以 GTD 化疗方案不同阶段患者的 PSV、EDV、RI 检测结果为诊断金标准,按照患者子宫病灶部位及黄素囊肿是否明显缩小为疗效好坏的定性依据。结果显示,ROC 曲线下面积为 0.863(95% CI:0.795 ~ 0.932),达到优质诊断标准的阈值水平,故认为血清 β-hCG 下降时间指导 GTD 化疗方案具有较为实际的临床意义。具体结果参见图 1。

表 2 不同化疗疗程阶段血清 β-hCG 与多普勒超声结果的相关性

变量	化疗前	第 1 疗程后	第 2 疗程后	第 3 疗程后	第 4 疗程后
β-hCG/PSV	0.513[a]	0.473[a]	0.372[a]	0.444[a]	0.420[a]
β-hCG/EDV	0.390[a]	0.461[a]	0.402[a]	0.453[a]	0.339[a]
β-hCG/RI	−0.443[a]	−0.382[a]	−0.411[a]	−0.392[a]	−0.382[a]

[a]$P<0.05$

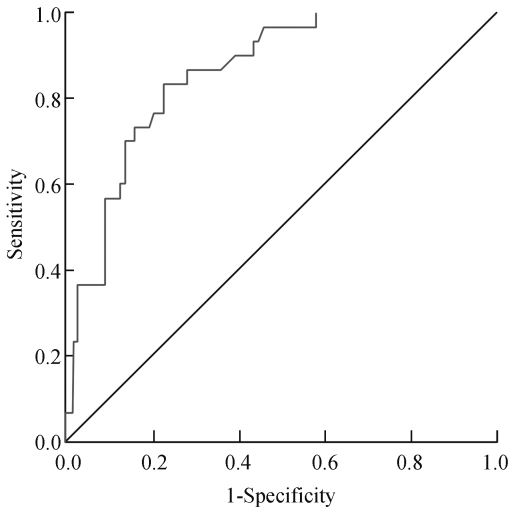

图1 血清β-hCG下降时间指导GTD化疗方案临床意义的ROC曲线

3 讨 论

本研究发现,血清β-hCG水平均显著低于GTD恶性组,GTD良性组与恶性组不同化疗阶段血清β-hCG水平总体呈下降趋势,且不同疗程之间的血清β-hCG水平均存在统计学差异,这与国内同类型研究结果存在一定的相似性[1-7]。据国内相关研究报道,血清β-hCG的重要监测意义在于判定妊娠阶段孕妇体内各项激素水平是否具有较好的维稳机制,而对于GTD患者而言,滋养层细胞随着疾病的引发和促长已经逐步侵蚀至子宫肌层,恶性的GTD甚至可侵蚀浆膜层并造成局部组织的层次消失,这会使得子宫部位的血液供应及血管分布发生变化,因此对各项孕激素的分泌功能均可造成一定的影响,客观上破坏了孕妇体内各项激素水平的维稳机制。另外,化疗方案进行至第二疗程时GTD良性与恶性患者的血清β-hCG水平已无显著差异,说明化疗干预遏制GTD恶转的效果通过两个疗程可以得到基本控制,且复发的概率较低。

从不同化疗疗程阶段血清β-hCG与多普勒超声结果的相关性结果来看,不同化疗疗程阶段血清β-hCG与PSV、EDV水平总体呈负相关,与RI则总体呈正相关。其中PSV、EDV主要反映病灶组织的血液供应情况,由于GTD的进展过程伴随大量侧支循环的形成,因此PSV、EDV信号值显著上升;而RI则通过相应的血流阻力频谱反映局部病灶对血液供应的阻滞能力,这提示侧支循环的形成过程及GTD对局部组织的侵袭是否被抑制,因此其水平与血清β-hCG大致呈负相关。

最后,ROC曲线分析的结果认为血清β-hCG下降时间指导GTD化疗方案具有较为实际的临床意义,与国内同类型研究结论有一定的相似性[5-10]。总之,本研究选择了目前为止诊断GDT灵敏度和特异度最好的指标(PSV、EDV、RI)作为诊断金标准,同时纳入不同疗程下患者的血清β-hCG水平与PSV、EDV、RI的关系作为血清β-hCG下降时间指导GTD化疗方案的理论依据,发现血清β-hCG下降时间与其接受化疗的周期和取得的疗效均存在较好的相关性,因此在临床上可以考虑结合血清β-hCG及其相关的影像学结果对化疗方案的制定及患者预后状况的评估作出决策。

参考文献:

[1] 万妮娅. 血清cf-DNA定量检测对宫颈癌早期辅助诊断及预后判断中的价值[J]. 中南医学科学杂志, 2018,46(4):20-4.

[2] 林荣春,黄妙玲,林仲秋.《FIGO 2015妇癌报告》解读连载七——妊娠滋养细胞疾病诊治指南解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2016,32(1):57-60.

[3] 杨婧,王雪燕,周玮. 妊娠合并滋养细胞疾病临床研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2017,33(2):225-8.

[4] 吴龙英,韦雯雯,颜士杰. 155例妊娠滋养细胞疾病临床资料分析[J]. 中华全科医学,2017,15(3):457-9.

[5] 庞文萍,刘凤芹,方志欣,等. 妊娠滋养细胞疾病患者多普勒超声联合β-hCG检测的临床意义[J]. 临床合理用药杂志,2017,10(17):133-4.

[6] 薛永铭,李冬梅. 彩色多普勒超声结合β-HCG对妊娠滋养细胞疾病的诊断和疗效评价[J]. 全科医学临床与教育,2016,14(5):545-7.

[7] 杨娟. 经阴道彩色多普勒超声结合血清β-hCG检查在妊娠滋养细胞疾病中的应用价值[J]. 中国医学创新,2014,11(5):31-3.

[8] 李莹莹,李彤,李岩. 输卵管壶腹部妊娠患者血清VEGF及β-HCG水平与滋养细胞浸润输卵管壁深度的相关性研究[J]. 大连医科大学学报,2017,39(3):247-51.

[9] 朱烨,周璘,雷月,等. 低危型妊娠滋养细胞肿瘤血β-HCG下降时间的影响因素分析[J]. 实用妇产科杂志,2016,32(11):834-8.

[10] 王东杰,吴香,吴晓梅. VEGF和β-HCG与输卵管妊娠滋养细胞侵入管壁深度的关联性研究[J]. 天津医药,2016,44(2):217-20.

(本文编辑:秦旭平)