

妊娠滋养细胞疾病患者血清趋化因子 10 的表达 及对葡萄胎恶变的预测价值

魏民, 徐凌燕, 韩婕, 徐燕, 樊莉莉

青海省人民医院妇科, 青海 西宁 810000

摘要: **目的** 探讨妊娠滋养细胞疾病患者血清趋化因子 10(CXCL10)的表达及对葡萄胎恶变的预测价值。**方法** 收集 2017 年 1 月至 2019 年 9 月青海省人民医院收治的 80 例妊娠期滋养细胞疾病患者病例资料作为观察组,并选择同期接受体检的健康孕妇 60 例作为对照组,观察组所有病例在清宫术后均密切随访,观察葡萄胎恶变发生率,使用酶联免疫吸附法(ELISA)检测患者血清 CXCL10 的表达,分析其对葡萄胎恶变的预测价值。**结果** 观察组血清 CXCL10 明显高于对照组,且观察组中完全性葡萄胎患者血清 CXCL10 水平明显高于部分性葡萄胎患者($P < 0.01$)。经随访,完全性葡萄胎患者有 13 例出现恶变,均为侵袭性葡萄胎,恶变率为 16.25%,葡萄胎恶变组血清 CXCL10 水平明显高于未恶变组($P < 0.01$)。在年龄 ≥ 40 岁、子宫大小 $>$ 妊娠月份、血清 β -人绒毛膜促性腺激素(β -HCG) $\geq 10^5$ mIU/ml、有重复性葡萄胎、黄素化囊肿直径 ≥ 6 cm 的葡萄胎患者恶变率明显更高,且血清 CXCL10 的水平也明显更高($P < 0.01$);将葡萄胎是否恶变作为因变量,血清 CXCL10 作为协变量,经过 Logistic 回归分析显示,血清 CXCL10 水平是葡萄胎恶变的危险因素($P < 0.01$)。**结论** 在妊娠期滋养细胞疾病患者中血清 CXCL10 的表达明显升高,且是导致葡萄胎恶变的危险因素。

关键词: 妊娠滋养细胞疾病; 葡萄胎; 恶变; 趋化因子 10; 临床病理; 黄素化囊肿; β -人绒毛膜促性腺激素

中图分类号: R 737.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)12-1616-04

Expression of serum chemokine-10 in patients with gestational trophoblastic disease and its predictive value for malignant transformation of hydatidiform mole

WEI Min, XU Ling-yan, HAN Jie, XU Yan, FAN Li-li

Department of Gynecology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining, Qinghai 810000, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression of serum chemokine 10 (CXCL10) in patients with gestational trophoblastic disease (GTD) and its predictive value for malignant transformation of hydatidiform mole. **Methods** The data of 80 cases of gestational trophoblastic disease in Qinghai Provincial People's Hospital from January 2017 to September 2019 were collected as the observation group, and 60 healthy pregnant women who received physical examination in the same period were selected as the control group. All cases in the observation group were followed up closely after curettage. The incidence of malignant transformation of hydatidiform mole was observed. The expression of CXCL10 in serum was detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and its predictive value for hydatidiform mole malignant transformation was analyzed. **Results** The serum CXCL10 level in the observation group was significantly higher than that in the control group, and the serum level of CXCL10 in patients with complete hydatidiform mole was significantly higher than that in patients with partial hydatidiform mole ($P < 0.01$). After 3 months of follow-up, 13 cases of complete hydatidiform mole had malignant transformation, all of them were invasive hydatidiform mole. The malignant transformation rate was 16.25%. The serum CXCL10 level in the malignant transformation group of hydatidiform mole was significantly higher than that in the non-malignant transformation group ($P < 0.01$). The malignant transformation rate and the serum level of CXCL10 were significantly higher in patients with age ≥ 40 years, abnormal growth of uterine size, serum β -hCG $\geq 10^5$ mIU/ml, recurrent hydatidiform mole, luteinized cyst and hydatidiform mole with diameter ≥ 6 cm ($P < 0.01$). The incidence of hydatidiform mole as a dependent variable and serum CXCL10 as a covariate, and the Logistic regression analysis showed that serum CXCL10 level was the risk factor of hydatidiform mole malignant transformation ($P < 0.01$). **Conclusion** The expression of CXCL10 in gestational trophoblastic disease patients was significantly increased, and it was

a risk factor of hydatidiform mole malignant transformation.

Key words: Gestational trophoblastic disease; Hydatidiform mole; Malignant transformation; Chemokine 10; Clinicopathology; Luteinized cyst; β -HCG

Fund program: Guiding Program of Qinghai Medical and Health Science and Technology Project (2018-wjzdx-08)

葡萄胎是一种妊娠滋养细胞疾病,主要是由于妊娠后胎盘绒毛滋养细胞出现增生、间质高度水肿,并形成不同程度大小的水泡,如葡萄状。虽然葡萄胎属于良性病变,但也有部分患者会出现恶变,其中部分性葡萄胎恶变率约为 4%,完全性葡萄胎恶变率约为 20%,预后较差^[1]。

目前临床上对于葡萄胎恶变为妊娠期滋养细胞肿瘤的诊断主要仍依靠血清 β -人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)的检测,但从葡萄胎首次清宫直至确诊妊娠期滋养细胞肿瘤的过程通常较长,导致恶变患者的确诊时间往往滞后于病情进展,丧失了早期治疗的机会^[2-3]。积极探索可预测葡萄胎恶变的高危因素,早期发现恶变并采取积极有效的治疗措施,对提高预后十分重要。李春明等^[4]研究发现,趋化因子除具有在肿瘤生物学行为之外,也在母胎界面发挥一定作用,并认为其在一些妊娠疾病中占据着重要地位。有研究发现,在人早孕期滋养细胞、蜕膜基质细胞中均检测到趋化因子受体 CXCR7、CXCR4 的阳性染色表达,并认为其在母-胎免疫微环境过程中作用关键^[3]。趋化因子 10(CXCL10)也是趋化因子家族中具有代表性的重要成员,因此,本研究通过观察 CXCL10 在妊娠滋养细胞疾病患者血清中的表达情况,旨在探讨其对葡萄胎恶变的预测价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2017 年 1 月至 2019 年 9 月青海省人民医院收治的 80 例妊娠期滋养疾病患者病历资料作为观察组。纳入标准:(1)均参照《FIGOIGCS 妇癌分期和临床实践指南(之七)——滋养细胞疾病的诊断与治疗》^[5],并通过病理组织切片检查确诊;(2)均于产科接受清宫术,术前未有转移迹象,B 超检查显示葡萄胎声像图;(3)临床资料完整,配合随访。排除标准:(1)合并其他孕期疾病;(2)合并其他恶性肿瘤。该组患者年龄 23~44 岁,经清宫术后病理检查显示有 16 例部分性葡萄胎,64 例为完全性葡萄胎。并选择同期接受体检的健康孕妇(孕周 5~12 周)60 例作为对照组,该组孕妇无心、肝、肾、肺等功能障碍,妇科检查无异常,年龄 22~42 岁。观察组和对照组年龄、体质指数(BMI)、孕次、产次比较差异无

统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。本研究经青海省人民医院医学伦理委员会批准。所有患者均签署知情同意书。

表 1 两组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 年龄(岁) | BMI(kg/m ²) | 孕次 | 产次 |
|------------|----|------------------|-------------------------|-----------------|-----------------|
| 观察组 | 80 | 32.09 \pm 6.22 | 22.66 \pm 2.64 | 2.41 \pm 0.39 | 1.82 \pm 0.24 |
| 对照组 | 60 | 31.84 \pm 6.72 | 22.50 \pm 2.73 | 2.30 \pm 0.47 | 1.78 \pm 0.30 |
| <i>t</i> 值 | | 0.227 | 0.350 | 1.512 | 0.876 |
| <i>P</i> 值 | | 0.820 | 0.727 | 0.133 | 0.382 |

1.2 方法

1.2.1 葡萄胎恶变分组

观察组所有病例在清宫术后均进行 3 个月密切随访,嘱咐患者每周定期返院复查,观察葡萄胎恶变发生率,葡萄胎恶变诊断标准如下^[5]:(1)在葡萄胎清宫后随访期间,排除葡萄胎残留和再次妊娠患者,血清 β -HCG 符合下述任何一项,①连续 4 次不同日检测 β -HCG 表达呈高水平平台状态($\pm 10\%$),且持续时间 ≥ 3 周;②连续 3 次不同日检测 β -HCG 表达上升程度 $> 10\%$,且持续时间 ≥ 2 周;(2)在葡萄胎清宫后随访期间,经超声检查显示子宫肌层发生病变。(3)在葡萄胎清宫后随访期间,经胸部 X 线片或 CT 检查显示有肺部转移病灶。(4)经组织学检查确诊。

1.2.2 血清 CXCL10 检测方法

使用酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒检测 CXCL10 的表达(产品编号 BA2131),试剂盒由默沙克生物科技公司提供,检测方式如下:(1)清晨空腹静脉血 3 ml,室温下静置 1 h,使用标本稀释液稀释样本为 1:1,加入 50 μ l 于反应孔中,并加入 50 μ l 的生物素标记抗体;(2)将膜板盖上后,缓慢振荡摇匀,置于 37 $^{\circ}$ C 的条件下,孵育 1 h;(3)丢弃孔内液体,于每孔中加入洗涤液,振荡 30 s 后,将洗涤液丢弃,充分洗涤,重复操作 3 次;(4)于每孔分别加入 50 μ l 的底物 A、B,缓慢振荡摇匀,置于 37 $^{\circ}$ C 的条件下,孵育 10 min,过程注意避光;(5)于酶标板中加入终止液 50 μ l,于 450 nm 波长的位置对各孔的光密度(OD)值进行读取,并将标准品浓度作为横坐标,进行标准曲线的绘制,计算出 CXCL10 的浓度。

1.3 统计学分析

以 SPSS 18.0 软件包处理。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组比较使用方差分析,组间比较使用独立样本 *t* 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检

验,危险因素使用 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组和对照组血清 CXCL10 比较 观察组血清 CXCL10 明显高于对照组,且观察组中完全性葡萄胎患者血清 CXCL10 明显高于部分性葡萄胎($P < 0.01$)。见表 2。

2.2 葡萄胎恶变组与未恶变组血清 CXCL10 比较 术后三个月随访发现,完全性葡萄胎患者有 13 例出现恶变,其中 8 例发生于清宫术后 1 个月之内,有 3 例发生于术后 2 个月,有 2 例发生于术后 3 个月,均为侵袭性葡萄胎,恶变率为 16.25%,葡萄胎恶变组血清 CXCL10 水平明显高于未恶变组 [(92.41 ± 6.84) ng/ml vs (72.50 ± 7.02) ng/ml, $t = 9.395$, $P < 0.01$]。

2.3 血清 CXCL10 和葡萄胎恶变高危因素的关系分析 在年龄 ≥ 40 岁、子宫大小 $>$ 妊娠月份、血清 β -

HCG $\geq 10^5$ mIU/ml、有重复性葡萄胎、黄素化囊肿直径 ≥ 6 cm 的葡萄胎患者恶变率明显更高,且血清 CXCL10 的表达也明显更高($P < 0.01$)。见表 3。

2.4 血清 CXCL10 是否为葡萄胎恶变危险因素的 Logistic 回归分析 将葡萄胎是否恶变作为因变量,血清 CXCL10 作为协变量,经过 Logistic 回归分析显示,血清 CXCL10 是葡萄胎恶变的危险因素 [$B = 0.0335$, 标准误差 = 0.088, $Wald = 14.569$, $Exp(B) = 1.034$, $P < 0.01$]。

表 2 观察组和对照组血清 CXCL10 比较 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 血清 CXCL10 |
|--------|----|------------------|
| 观察组 | 80 | 75.73 \pm 7.92 |
| 部分性葡萄胎 | 16 | 65.55 \pm 6.42 |
| 完全性葡萄胎 | 64 | 78.27 \pm 8.03 |
| 对照组 | 60 | 46.86 \pm 5.74 |

注:观察组和对照组比较, $t = 23.908$, $P < 0.01$;部分性葡萄胎和完全性葡萄胎比较, $t = 5.875$, $P < 0.01$ 。

表 3 血清 CXCL10 和葡萄胎恶变高危因素的关系分析 ($n = 80$)

| 临床病理 | 例数 | 恶变[例(%)] | χ^2 值 | P 值 | 血清 CXCL10 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$) | t/F 值 | P 值 |
|-----------------|--------------------|----------|------------|--------|-------------------------------------|---------|----------|
| 年龄 | ≥ 40 岁 | 23 | 9(39.13) | 12.418 | 86.35 \pm 7.01 | 9.833 | < 0.01 |
| | < 40 岁 | 57 | 4(7.02) | | | | |
| 子宫大小 | $>$ 妊娠月份 | 25 | 10(40.00) | 15.072 | 82.11 \pm 6.83 | 5.582 | < 0.01 |
| | \leq 妊娠月份 | 55 | 3(5.45) | | | | |
| 血清 β -HCG | $\geq 10^5$ mIU/ml | 24 | 11(45.83) | 22.048 | 88.16 \pm 6.60 | 10.336 | < 0.01 |
| | $< 10^5$ mIU/ml | 56 | 2(3.57) | | | | |
| 重复性葡萄胎 | 有 | 14 | 8(57.14) | 20.851 | 84.09 \pm 5.97 | 5.504 | < 0.01 |
| | 无 | 66 | 5(7.58) | | | | |
| 黄素化囊肿 | 直径 ≥ 6 cm | 14 | 7(50.00) | 18.712 | 86.81 \pm 7.45 | 32.866 | < 0.01 |
| | 直径 < 6 cm | 22 | 5(22.73) | | | | |
| | 无囊肿 | 44 | 1(2.27) | | | | |

3 讨论

葡萄胎的特点是病变仅局限于子宫腔,未侵入肌层细胞,也不会发生远处转移,据统计,我国葡萄胎妊娠的发生率约为 0.81‰,虽然葡萄胎是一种良性滋养细胞肿瘤,大部分患者经过清宫治疗后可获得治愈,但也有部分患者有恶变潜能,转变为侵袭性葡萄胎,侵袭性葡萄胎主要指病变已侵入肌层或近处/远处器官,而肌层的葡萄胎组织可穿破子宫壁,导致腹腔大出血,也可在阔韧带内侵入并形成宫旁肿物,可经血液循环在阴道、肺部甚至脑部发生转移,根据转移部位的不同诱发不同的临床症状,导致不良预后。根据国内外的研究总结显示,葡萄胎发生恶变的高危因素较多,主要包括年龄 ≥ 40 岁、 β -HCG $\geq 10^5$ mIU/ml、子宫大小比妊娠月份大、卵巢黄素囊肿、重复葡萄胎等,并指出具有高危因素的葡萄胎患者恶变率明显

比不具有高危因素的患者更高^[6-7]。但此类高危因素在预测葡萄胎恶变的临床价值仍存在不确定,而预防性化疗又是一把双刃剑,有细胞毒性作用,若没有充分证据确诊葡萄胎恶变前也不推荐给予预防性化疗^[8]。

临床上针对葡萄胎恶变的诊断仍以血 β -HCG 水平的变化为主,主要是对葡萄胎清宫术患者进行随访并定期检测 β -HCG 的变化,但该方式也存在一定时间的滞后性,导致部分患者在确诊恶变时已出现肺部转移等情况,增加了不良预后^[9-10]。因此,寻找一种可靠的指标以预测葡萄胎恶变显得极为重要。

趋化因子属一种相对分子量较小的结构相关性蛋白,其可和靶细胞膜上的受体相互结合,致使靶细胞定向迁移,CXCL10 是趋化因子家族中的重要成员,在临床上具有调节免疫应答的作用,且参与着细胞周期、细胞凋亡、细胞增殖、血管生成等过程。目前

的研究显示, CXCL10 可通过旁分泌的形式对肿瘤微环境产生不利影响, 可促进肿瘤的侵袭及转移^[11-12]。而在母胎界面中, 母血和胎儿血的连接主要是由绒毛毛细血管、绒毛间质、绒毛滋养层所组织, 发挥着胎盘屏障作用, 有报道也指出, 趋化因子家族对滋养细胞也具有促进增殖、浸润的效果, 可导致一些妊娠期相关疾病的形成^[13-14]。在 Au 等^[15] 动物实验中也发现, CXCL10 可通过 PI3K/AKT 的途径促使高级别卵巢浆液性癌的浸润和转移。辛礼辉等^[16] 通过免疫组织化学法检测 CXCL10 的表达显示, 其在妊娠滋养细胞肿瘤患者中呈高表达, 并指出其可能参与着滋养细胞疾病的浸润和转移。但免疫组织化学法检测需提取患者组织切片, 操作过程较为复杂。

本研究通过纳入葡萄胎恶变的高危因素, 结果显示, 在年龄 ≥ 40 岁、子宫大小 $>$ 妊娠月份、血清 β -HCG $\geq 10^5$ mIU/ml、有重复性葡萄胎、黄素化囊肿直径 ≥ 6 cm 的葡萄胎患者中, 恶变率明显更高, 该结果和既往研究具有相似性。此外, 在上述患者中血清 CXCL10 的表达明显更高, 且葡萄胎恶变患者血清 CXCL10 的表达也明显高于未恶变的患者, 血清 CXCL10 和葡萄胎恶变之间具有密切的联系。CXCL10 可通过打破母体-胎盘之间的免疫平衡等途径, 改变微环境, 致使绒毛组织对母体产生过度的侵袭并异常增殖, 由此促进了滋养细胞疾病的浸润和转移, 导致葡萄胎恶变。此外, CXCL10 对基质金属蛋白酶 (MMPs) 的生成具有刺激作用, 此过程可促进基底膜、细胞外基质降解导致滋养细胞出现过度增殖、增生等情况, 诱导疾病进展。血清 CXCL10 可能在妊娠期滋养疾病的发生、发展过程中发挥了重要作用。关于 CXCL10 的表达, 血清的检测方法和既往的病理组织切片检查方法相比, 具有更方便、快捷的优势。但由于时间限制, 仅随访了清宫术后 3 个月的恶变情况, 妊娠期滋养疾病尤其是完全性葡萄胎患者在清宫术后仍需长期的随访, 确保患者得到早发现、早治疗。

参考文献

[1] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 阴道恶性肿瘤诊断与治疗指南(第四版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(11): 1227-1229.

[2] 王晓雨, 向阳. 妊娠合并滋养细胞疾病的诊治进展[J]. 中国计

划生育和妇产科, 2019, 11(2): 6-9.

- [3] 周雯慧, 任亮, 刘越, 等. 趋化因子受体 CXCR7 在人早孕期滋养细胞和蜕膜基质细胞的表达[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(4): 1436-1440.
- [4] 李春明, 张为远. 趋化因子在正常妊娠母胎界面的表达及功能[J]. 现代妇产科进展, 2013, 22(3): 231-233.
- [5] 石一复, 周怀君, 李娟清. FIGO IGCS 妇癌分期和临床实践指南(之七)滋养细胞疾病的诊断与治疗[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2004, 20(9): 574-576.
- [6] 张素素, 宫海叶, 李红霞. 葡萄胎恶变临床相关因素的研究进展[J]. 延安大学学报(医学科学版), 2017, 15(1): 76-78.
- [7] Frijstein MM, Lok CAR, van Trommel NE, et al. Management and prognostic factors of epithelioid trophoblastic tumors: Results from the International Society for the Study of Trophoblastic Diseases database[J]. Gynecol Oncol, 2019, 152(2): 361-367.
- [8] Froeling FEM, Ramaswami R, Papanastopoulos P, et al. Intensified therapies improve survival and identification of novel prognostic factors for placental-site and epithelioid trophoblastic tumours[J]. Br J Cancer, 2019, 120(6): 587-594.
- [9] 黄禾, 范辰辰, 冯凤芝. 葡萄胎的诊治进展[J]. 中国医刊, 2016, 51(1): 40-43.
- [10] Jewell EL, Aghajanian C, Montovano M, et al. Association of β -hCG surveillance with emotional, reproductive, and sexual health in women treated for gestational trophoblastic neoplasia[J]. J Womens Health (Larchmt), 2018, 27(3): 387-393.
- [11] 许锦辉, 杨玲麟, 杨金平, 等. 趋化因子 CXCL10 在恶性肿瘤发生、发展中的研究进展[J]. 重庆医学, 2016, 45(13): 1849-1851.
- [12] Lecavalier-Barsoum M, Chaudary N, Han K, et al. Targeting the CXCL12/CXCR4 pathway and myeloid cells to improve radiation treatment of locally advanced cervical cancer[J]. Int J Cancer, 2018, 143(5): 1017-1028.
- [13] 唐希阳, 赵首捷, 史安平, 等. 趋化因子在母胎界面的作用及其与妊娠期疾病的关系[J]. 实用妇产科杂志, 2019, 35(9): 673-676.
- [14] 彭耀铭, 林俊. 趋化因子在子宫内膜异位症发病机制中的研究进展[J]. 现代妇产科进展, 2019, 28(1): 62-64, 70.
- [15] K Au K, Peterson N, Truesdell P, et al. CXCL10 alters the tumour immune microenvironment and disease progression in a syngeneic murine model of high-grade serous ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2017, 145(3): 436-445.
- [16] 辛礼辉, 贾小娜, 郭晓娟, 等. CXCL10 和 MMP-13 在妊娠滋养细胞疾病滋养细胞中的表达及其临床意义[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2019, 28(2): 150-155.

收稿日期: 2020-06-08 编辑: 王娜娜