

妊娠滋养细胞疾病患者血清高糖基化 hCG 的检测与临床意义

徐晓妮 朱宇宁 吕时铭

作者单位: 310006 杭州市, 浙江大学医学院附属妇产科医院检验科

通讯作者: 吕时铭, E-mail: lvsm@zju.edu.cn

【摘要】 目的 探讨血清高糖基化人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)/侵蚀性滋养细胞抗原(invasive trophoblast antigen, ITA)水平对临床诊断和监测妊娠滋养细胞疾病的意义。**方法** 采用 Nichols、Wallac、DPC 三种免疫分析仪分别检测 59 例妊娠滋养细胞疾病(gestational trophoblastic disease, GTD)患者(33 例葡萄胎, 26 例妊娠滋养细胞肿瘤(gestational trophoblastic tumor, GTT))及 55 例正常妊娠妇女血清 ITA、F- β -hCG、总 hCG 水平, 并计算 ITA、F- β -hCG 与总 hCG 的比值。**结果** ITA/总 hCG: 葡萄胎组(14.72 $\pm$ 5.15)%, GTT 组(23.50 $\pm$ 11.39)%, 正常妊娠组(7.29 $\pm$ 3.50)%; F- β -hCG/总 hCG: 葡萄胎组(0.93 $\pm$ 0.42)%, GTT 组(3.51 $\pm$ 1.76)%, 正常妊娠组(0.64 $\pm$ 0.28)%。葡萄胎组、GTT 组 ITA/总 hCG、F- β -hCG/总 hCG 明显高于正常妊娠组(P 均 <0.05); GTT 组 ITA/总 hCG、F- β -hCG/总 hCG 明显高于葡萄胎组(P 均 <0.05); 32 例葡萄胎患者轻度至中度滋养细胞增生程度与 ITA/总 hCG 水平呈正向变化趋势, 25 例 GTT 患者临床 I 期与 III 期血清 ITA/总 hCG 水平差异无统计学意义。**结论** 血清高糖基化 hCG/ITA 水平可为 GTD 的诊断与治疗提供重要参考。

【关键词】 高糖基化 hCG; 葡萄胎; 妊娠滋养细胞肿瘤

The clinical significance of detecting serum hyperglycosylated hCG in gestational trophoblastic disease

XU Xiao-cha, ZHU Yu-ning, LV Shi-ming. Department of laboratory, Women's Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310006, China

【Abstract】 Objective To investigate the clinical significance of hyperglycosylated human chorionic gonadotropin (hCG)/invasive trophoblast antigen (ITA) in diagnosis and monitoring of gestational trophoblastic disease (GTD). **Methods** The serum levels ITA, F- β -hCG and total hCG of 59 cases of GTD patients [including 33 cases of hydatidiform mole and 26 cases of gestational trophoblastic tumor (GTT)] and 55 cases of normal pregnancy were detected by Nichols automatic chemo-immunity luminescence analyzer, Wallac automatic immunity analyzer and DPC immunity analyzer and the ratio of ITA/total hCG, F- β -hCG/total hCG were calculated. **Results** ITA/total hCG: hydatidiform mole group was (14.72 $\pm$ 5.15)%, GTT group was (23.50 $\pm$ 11.39)%, normal pregnancy group was (7.29 $\pm$ 3.50)%. F- β -hCG/total hCG: hydatidiform mole group was (0.93 $\pm$ 0.42)%, GTT group was (3.51 $\pm$ 1.76)%, normal pregnancy group was (0.64 $\pm$ 0.28)%. The ratio of ITA/total hCG and F- β -hCG/total hCG in hydatidiform mole group and GTT group were both significantly higher than in normal pregnancy group (P all <0.05), and in GTT group were significantly higher than in hydatidiform mole group (P all <0.05). There was a positive correlation between the level of ITA/total hCG and the proliferation degree of trophocyte in 32 cases of hydatidiform mole patients. There was no statistical difference in the level of ITA/total hCG between period I and period III of 25 cases patients with GTT. **Conclusion** The level of ITA is an important index for the diagnosis and treatment of GTD.

【key words】 Hyperglycosylated hCG; Hydatidiform mole; Gestational trophoblastic tumor

生理情况下, 人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)是女性妊娠时特有的激素, 是确诊妊娠和妊娠监测的实验指标。病理情况下 hCG 升高见于妊娠滋养细胞疾病(gestational tro-

phoblastic disease, GTD)与肿瘤等, 是 GTD 或肿瘤诊治中可靠的血清学标志物。hCG 具有多种分子存在形式, 包括规则 hCG(regular hCG)、缺口 hCG(nicked hCG)、游离 α 或 β 亚基、 β 亚基羧基末端丢失的

hCG、高糖基化 hCG/侵蚀性滋养细胞抗原(invasire trophoblast antigen, ITA)等^[1],这些不同分子形式在正常妊娠与 GTD 或肿瘤中存在的构成比及其在临床诊断中的意义是妇产科及其相关领域的研究热点之一^[2-5]。

GTD 是一组包括葡萄胎、侵蚀性葡萄胎、绒毛膜癌(简称绒癌)及胎盘部位滋养细胞肿瘤等的妊娠相关疾病,hCG 是其诊断及治疗监测的主要血清学标志物。由于不同的 hCG 分子存在不同的抗原位点,临床上许多 hCG 检测试剂盒只能检测部分的 hCG 分子形式,选择与 GTD 特异相关的 hCG 分子才可以准确地诊断和监测 GTD。临床上也发现部分患者 hCG 水平与肿瘤的消长表现并不一致,尽管已无影像学证据,但 hCG 在低水平持续波动,常常使临床医生困惑不解。近年来,临床发现 hCG 的一个新变体—ITA,其与 GTD 的关系开始受到关注^[2,4,5]。本文采用免疫分析法检测葡萄胎、妊娠滋养细胞肿瘤(gestational trophoblastic tumor, GTT)(侵蚀性葡萄胎和绒癌)患者血清 ITA、F-β-hCG、总 hCG 水平,以正常妊娠妇女作为对照。比较 ITA、F-β-hCG 在 GTD 与正常妊娠情况下分泌水平的不同,探讨 ITA 用于临床诊断和监测的价值。

1 资料和方法

1.1 临床资料 收集两年间于我院门诊就诊及住院的妊娠患者 114 例。其中正常妊娠(孕 8~12 w)55 例;葡萄胎 33 例(治疗前);GTT 26 例(包括侵蚀性葡萄胎和绒癌,25 例为化疗前,1 例为多次化疗 hCG 反复不降)。收集 GTD 患者临床病理资料,葡萄胎患者按滋养细胞增生程度分类:轻度增生 11 例,轻至中度增生 10 例,中度增生 9 例,重度增生 2 例,1 例门诊葡萄胎患者未分期(无详细资料);GTT 按肿瘤解剖学分期,I 期 7 例,II 期 1 例,III 期 17 例,1 例门诊患者未分期。诊断、分类、分期依据《妇产科学》第六版^[6]。

1.2 样本收集 采集空腹静脉血,离心半径 10 cm,3 000 r/min 离心 5 min,48 h 内收集血清,-80℃冻存待测。

1.3 方法和仪器

1.3.1 ITA 测定 ITA 采用 B152-B207 免疫分析,B152 抗体为检测抗体,特异的结合 ITA;标记抗体为 B207 抗体,对 hCG β 亚基特异,结合在 ITA 的另一个相应位点,通过光谱仪检测标记物的信号,根据定标浓度转化为 ITA 的浓度;采用美国 Nichols Diagnostics 公司生产的 B152-B207 专用试剂盒,并且在 Nichols 全自动化学免疫发光分析仪上特异检测 ITA。

1.3.2 F-β-hCG 测定 Wallac 全自动免疫分析仪上测定,试剂盒为罗氏公司产品。

1.3.3 总 hCG 测定 DPC 免疫分析仪上检测,试剂盒为美国 DPC 公司产品。

1.4 统计学处理 计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组均数比较采用单因素方差分析(多组均数的进一步两两比较采用 Scheffe 检验),两组均数比较采用 *t* 检验,以 *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 葡萄胎组、GTT 组与正常妊娠组血清 ITA/总 hCG、F-β-hCG/总 hCG 水平比较 结果显示,三组间血清 ITA/总 hCG 差异具统计学意义(*F* = 35.37, *P* < 0.001)、F-β-hCG/总 hCG 差异具统计学意义(*F* = 21.87, *P* < 0.001);葡萄胎组和 GTT 组 ITA/总 hCG 与 F-β-hCG/总 hCG 高于正常妊娠组,差异具有统计学意义(*P* 均 < 0.05),GTT 组 ITA/总 hCG 与 F-β-hCG/总 hCG 高于葡萄胎组,差异具有统计学意义(*P* 均 < 0.05)。见表 1、表 2。

2.2 葡萄胎患者、GTT 患者血清 ITA/总 hCG 水平与临床病理改变的关系

2.2.1 33 例葡萄胎患者中,除去 1 例未分期患者外,其余 32 例患者血清 ITA/总 hCG 水平随滋养细胞增生程度不同而变化,轻度至中度增生患者 ITA/总 hCG 水平呈正向变化趋势;重度增生患者由于例数甚少,不能呈现良好相关性,见图 1。

2.2.2 26 例 GTT 患者中,除去 1 例未分期患者外,其余 25 例患者临床分期和血清 ITA/总 hCG 水平的变化见图 2,GTT 患者临床 I 期和临床 III 期患者 I-

表 1 GTD 患者组与正常妊娠组血清 ITA、总 hCG 及 ITA/总 hCG 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ITA (ng/ml)	总 hCG (ng/ml)	ITA/总 hCG (%)
正常妊娠组	55	655.64±322.32	10192.57±4343.40	7.29±3.50
葡萄胎组	33	4917.67±2958.94	33879.60±15256.58	14.72±5.15
GTT 组	26	3979.73±2874.28	21533.93±14155.25	23.50±11.39

注:GTD 患者组包括葡萄胎组及 GTT 组

表 2 GTD 患者组与正常妊娠组血清 F-β-hCG、总 hCG 水平及 F-β-hCG/总 hCG 比较(̄x±s)

组别	例数	F-β-hCG (ng/ml)	总 hCG (ng/ml)	F-β-hCG/总 hCG (%)
正常妊娠组	55	63.50±28.30	10192.57±4343.40	0.64±0.28
葡萄胎组	33	300.84±180.15	33879.60±15256.58	0.93±0.42
GTT 组	26	245.31±174.50	21533.93±14155.25	3.51±1.76

注:GTD 患者组包括葡萄胎组及 GTT

TA/总 hCG 水平差异无统计学意义($P>0.05$);临床Ⅱ期患者仅 1 例,未做统计学分析。

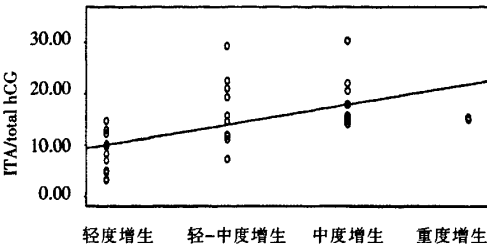


图 1 32 例葡萄胎患者滋养细胞增生程度与 ITA/total hCG 水平相关性

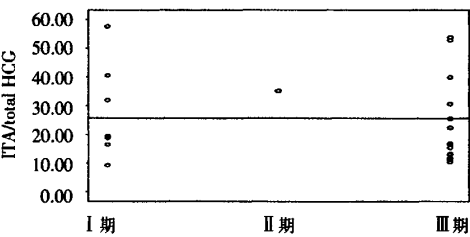


图 2 25 例 GTT 患者临床分期与 ITA/total hCG 水平相关性

3 讨论

规则 hCG 是由 α、β 两个亚基以非共价键连接组成,是正常妊娠血清 hCG 的主要分子形式,主要由分化成熟的合体滋养层细胞合成分泌。与规则 hCG 不同,ITA 主要由未分化的分裂生长的细胞滋养层细胞分泌产生,它与规则 hCG 的蛋白质骨架结构基本相同,两者的不同主要在亚基的糖基修饰上,ITA 在表达、分泌过程中,亚基上修饰的糖基比例显著增多,且糖基分子量更大,结构更为复杂。规则 hCG α 亚基在 52、78 位天冬酰氨上连接单向和双向结构的两个 N 联寡糖,β 亚基在 13、30 位天冬酰氨上连接两个双向结构的 N 联寡糖,β 亚基富含脯氨酸、丝氨酸的羧基末端(CTP)区域还连接 4 个 O 联寡糖,多为三糖,少量四糖;而 ITA β 亚基末端连接的 O 联寡糖主要是六糖。此外,ITA 连接的 N 联寡糖上添加较大分子岩藻糖,空间结构也以三维结

构为主。游离 β-hCG 则为 hCG 的 β 亚基,呈游离状态。

GTT 中未分化的细胞滋养层细胞常显著增生,理论上血清 ITA 水平也会相应升高。故有学者^[4,7]提出检测 ITA 将有助于临床诊断和监测妊娠 GTT,但也有学者^[8]认为采用 ITA 尚缺乏足够的临床数据支持。本文研究结果显示,葡萄胎组、GTT 组 ITA/总 hCG 明显高于正常妊娠组 ($P<0.051$),GTT 组 ITA/总 hCG 明显高于葡萄胎组($P<0.05$)。证实 GTD 患者血清 ITA 分泌增加,而且随着病情的恶化(葡萄胎发展为 GTT),ITA 与总 hCG 的比值明显升高。由于 GTT 中常见大量分化不良的细胞滋养层细胞增生,而葡萄胎一般是少量分化不良的细胞滋养层细胞增生,因此,检测血清 ITA 水平能指示肿瘤滋养层细胞的增生情况,估计疾病的病程发展。

血中游离 β-hCG 也主要由胎盘滋养层细胞直接分泌,小部分由规则 hCG 离解产生^[1]。正常妊娠血中游离 β-hCG 所占比例很低,多<1%。本研究中葡萄胎组、GTT 组 F-β-hCG/总 hCG 明显高于正常妊娠组($P<0.05$),且 GTT 组的 F-β-hCG/总 hCG 明显高于葡萄胎组($P<0.05$),证实游离 β-hCG 在一定程度上也能提示 GTT 的恶变情况,对辅助诊断 GTT 具有一定价值。

然而,游离 β-hCG 占总 hCG 的比值并不高(多<5%),ITA 的浓度要高于游离 β-hCG 的浓度,其中 1 例 GTT 患者 ITA/总 hCG 甚至高达 57.62%。而且,游离 β-hCG 作为 hCG 的一个亚单位,没有独立的生物学活性,它的异常升高与 GTD 的恶变相关,其更多的意义只是揭示滋养层细胞的增生,而不参与 GTD 的病理活动。ITA 作为一个完整的大分子 hCG,具有独特的侵袭性,它的异常分泌可能直接导致病变的发生和发展。本实验对象中有 3 例术后监测发现葡萄胎发展成 GTT 的患者,ITA/总 hCG 值可敏感的指示病变的活动状态,当病情发生恶化时,ITA/总 hCG 值显著升高。国外一些研究者^[2]还对一些无临床症状、无影像学异常但 β-hCG 在低水平反复

波动,且对临床治疗(化疗等)不敏感的 GTD 患者的 ITA 水平进行测定,发现多数患者 ITA 水平并没有异常升高,当有异常升高时,即出现疾病的恶化发展。研究者提出低水平反复波动的 β -hCG 可能是一些残留的 hCG 裂解物,或是由对化疗不敏感的残留的合体滋养细胞分泌产生。临床上常常因为 β -hCG 的存在而给予不必要的化疗,增加患者的痛苦,同时也导致获得性耐药的发生。因此,对这类患者检测 ITA 水平区分病变处于活动期还是静止期更有临床指导意义^[7]。

本文研究中结合患者病理资料,葡萄胎患者 ITA 水平与病理变化基本呈正相关。随着滋养细胞的增生,ITA/总 hCG 值也相应增高;而 GTT 患者 ITA/总 hCG 值与疾病的临床分期没有明显的相关变化,这可能是因为两者代表的病理变化不同:ITA 的异常分泌提示滋养细胞尤其是细胞滋养细胞的增生情况,而临床分期主要以病灶的转移和侵袭情况为标准。

目前,ITA 的检测与临床辅助诊断的结合还并不成熟,但是 ITA 独特的侵袭性质提示它参与了一些妊娠相关疾病的发生和发展。深入研究 ITA 的生物学活性,对于进一步了解妊娠滋养细胞疾病的发生和病理活动可能具有突破意义。但是 ITA 的检测存在一个弱点,即目前临床上检测 hCG 的各种免疫分析仪器,大部分不能检测或低水平检测 ITA^[9]。Nichols 公司生产的 B152-B207 专用试剂盒在其全自动化学免疫发光分析仪上能特异的检测 ITA^[10],只是成本较高,难以扩展至常规检测。因此,对 ITA 的常规检测有待国内免疫分析技术的进一步发展。

4 参考文献

- 1 Cole LA. Immunoassay of human chorionic gonadotropin, its free subunits, and metabolites. Clin Chem, 1997, 43: 2233-2243.
- 2 Cole LA, Sutton JM. HCG tests in the management of gestational trophoblastic diseases. Clin Obstet Gynecol, 2003, 46: 523-540.
- 3 Skalba P, Gajewska K, Bednarska-Czerwinska A. Choriogonadotropin measurements -critical assessment of new diagnostic possibilities. Ginekol Pol, 2004, 75: 221-227.
- 4 Cole LA, Butler SA, Khanlian SA, et al. Gestational trophoblastic diseases: 2. Hyperglycosylated hCG as a reliable marker of active neoplasia. Gynecol Oncol, 2006, 102: 151-159.
- 5 Muller CY, Cole LA. The quagmire of hCG and hCG testing in gynecologic oncology. Gynecol Oncol, 2009, 112: 663-672.
- 6 乐杰, 谢幸, 丰有吉. 妇产科学. 第 6 版. 人民卫生出版社, 2004, 319-329.
- 7 Cole LA, Muller CY. Hyperglycosylated hCG in the management of quiescent and chemorefractory gestational trophoblastic diseases. Gynecol Oncol, 2010, 116: 3-9.
- 8 Singh DK, Lurain JR. Sweet or low: does hyperglycosylated hCG define a new clinical entity or reveal inadequate care. Gynecol Oncol, 2010, 116: 1-2.
- 9 Cole LA, Sutton JM. Selecting an appropriate hCG test for managing gestational trophoblastic disease and cancer? J Reprod Med, 2004, 49: 545-553.
- 10 Pandian R, Lu J, Ossolinska-Plewnia J. Fully automated chemiluminometric assay for hyperglycosylated human chorionic gonadotropin (invasive trophoblast antigen). Clin Chem, 2003, 49: 808-810.

(收稿日期: 2010-06-14)

(本文编辑: 杨军)

消 息

致谢

《实用检验医师杂志》编辑部全体工作人员衷心感谢以下编委/专家对本刊出版的大力支持! (姓名以拼音为序)

丛玉隆	胡丽华	胡志东	贾克刚	焦连亭	康熙雄	李连青
刘蕊	吕时铭	李顺天	刘树业	李筱梅	刘运德	李玉明
毛远丽	彭林	田亚平	魏殿军	王清涛	鄢盛恺	张厚亮
张瑾	张捷	张曼	张鹏			