

妊娠滋养细胞疾病血液中预测指标的研究进展

王小霞¹, 刘亚利¹, 李红霞^{2*}

¹延安大学, 陕西 延安

²延安大学附属医院, 陕西 延安

Email: *lihx66@163.com

收稿日期: 2020年8月27日; 录用日期: 2020年9月11日; 发布日期: 2020年9月18日

摘要

妊娠滋养细胞疾病是一组来源于胎盘滋养细胞的疾病, 表现为胎盘滋养细胞的异常增生。其发生是多因素参与的过程, 目前对其发病机制尚不明确。其血液中的预测指标对其有重要指导意义, 故该文将对血清学和炎性指标与妊娠滋养细胞疾病的关系及其可能的作用机制予以综述, 以便为该疾病的发生发展提供理论依据。

关键词

妊娠滋养细胞疾病, CXC趋化因子配体10, 中性粒细胞与淋巴细胞比值, 红细胞分布宽度

Advances in Blood Predictors of Gestational Trophoblast Disease

Xiaoxia Wang¹, Yali Liu¹, Hongxia Li^{2*}

¹Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Email: *lihx66@163.com

Received: Aug. 27th, 2020; accepted: Sep. 11th, 2020; published: Sep. 18th, 2020

Abstract

Gestational trophoblast disease is a group of diseases derived from placental trophoblast cells, which is characterized by abnormal proliferation of placental trophoblast cells. Its occurrence is a process involving multiple factors and its pathogenesis is not clear at present. Therefore, the relationship between serological and inflammatory markers and gestational trophoblast disease and

*通讯作者。

its possible mechanism of action will be reviewed in this paper, so as to provide a theoretical basis for the occurrence and development of this disease.

Keywords

Gestation Trophoblast Disease, CXC Chemokine Ligand 10, Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Erythrocyte Distribution Width

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

妊娠滋养细胞疾病(Gestational trophoblastic disease, GTD)是一组与妊娠相关的起源于胎盘滋养细胞的增生性疾病。其在组织学上的分类为:妊娠滋养细胞肿瘤(Gestational trophoblastic neoplasia, GTN):包括绒毛膜癌、胎盘部位滋养细胞肿瘤和上皮样滋养细胞肿瘤。葡萄胎妊娠包括完全性葡萄胎、部分性葡萄胎和侵蚀性葡萄胎,非肿瘤病变以及异常(非葡萄胎)绒毛病变四类。

葡萄胎是妊娠滋养细胞疾病中最常见的一种良性病变,大多数可经清宫后治愈,但部分会发生恶变,约有15%的完全性葡萄胎与4%的部分性葡萄胎会恶变为侵蚀性葡萄胎或绒癌[1],因其恶变后对妇女的生殖健康有严重的影响,故临床上需要早期的预测指标以对其进行早期干预。胎盘生长因子(Placental growth factor, PLGF)、转化生长因子 β 1 (Transforming growth factor β 1, TGF- β 1)、黏附分子CD44v6和炎症免疫因子,基因金属蛋白酶等,以及CXC趋化因子配体10 (CXC chemokine ligand-10, CXCL-10)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、红细胞分布宽度(Red Cell Distribution Width, RDW)参与了多种肿瘤与妇科疾病的发生发展,但CXCL-10、NLR和RDW近年来在妊娠滋养细胞疾病方面的相关研究相对少,因此,本文对以上几项指标予以综述,以期对GTD的疾病进展提供理论依据。

2. CXCL-10

CXCL-10属于趋化因子超家族中的一种,又被称为干扰素诱导蛋白。因具有炎症趋化作用,通常称为炎症趋化因子。它还具有抑制血管的作用,也称为抗血管生成趋化因子。其首次发现是Luster等[2]在研究干扰素诱导的免疫应答反应过程中从细胞中克隆得到的,因其结构和趋化因子相类似,故将其归类于此家族。CXCL-10由单核细胞、内皮细胞和成纤维细胞分泌产生[3],其对肿瘤具有双重作用,即抑制作用和促进作用,这与其自身的结构有关。它对肿瘤细胞的作用主要体现在促进免疫细胞的趋化及肿瘤细胞的凋亡,抑制免疫应答,抑制血管的作用,抑制新生血管形成和新血管形成[4]等方面。此外CXCL-10在多种肿瘤的发生、发展过程、治疗效果和预后方面都有着重要的作用[5]。CXCL-10作为一种趋化因子具有多种作用,对滋养细胞的侵袭、浸润和转移等方面进行着重要的调控作用。研究显示: CXCL-10参与了子痫前期的发生。熊琼英、孔祥等[6] [7] [8]研究结果显示:通过原位杂交法、免疫组化方法及酶联免疫吸附法(ELISA),在一定变量情况下, CXCL-10在正常妊娠组和子痫前期患者的胎盘组织妊娠滋养细胞浆中均有表达,且CXCL-10在子痫前期患者胎盘组织中的阳性表达高于正常妊娠组,因其定位于妊娠滋养细胞的胞浆中,提示其对妊娠滋养细胞疾病有一定的作用。血清CXCL10升高可能与妊娠本身有关,因妊娠状态可引起免疫反应的改变和炎症状态的变化, CXCL10可能在子痫前期的发生发展中作为桥梁

而发挥作用。研究显示：*CXCL10* 在早孕蜕膜以及绒毛组织中的母-胎免疫平衡发挥着调节作用[9]。辛礼辉、方丽[10] [11]等的研究结果显示：通过免疫组织化学法检测 *CXCL-10* 在早孕绒毛、葡萄胎、葡萄胎恶变以及滋养细胞肿瘤中表达情况呈逐渐上升的趋势，且在滋养细胞肿瘤中的表达，年龄 ≥ 40 岁以及临床分期为晚期(III, IV)的表达均高于年龄 < 40 岁及分期(I, II)。*CXCL-10* 参与妊娠滋养细胞疾病的发生发展可能有以下机制：①通过改变微环境，打破了母-胎间的免疫平衡，使绒毛组织对母体产生过度侵袭，从而来增加滋养细胞疾病的浸润能力。②*CXCL10* 激活后引起循环中炎性细胞如单核细胞、嗜中性粒细胞和炎症介质的激活与释放，最终导致机体内免疫平衡的失调。③*CXCL10* 可以通过自分泌形式来促进妊娠滋养细胞的生长、浸润和转移[12]。

3. 中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)

NLR 是反映全身炎症的一项指标，因其操作简单易得，又能反应机体内的炎性变化，所以其在近年来研究逐渐增加。一开始是被用来评估重症患者和创伤患者的情况，后来被应用到肿瘤领域，发现其与乳腺癌、胃癌、结肠癌等的预后相关[13] [14]。Abu-Shawer O.等[15]研究显示：在妇科实体肿瘤(包括宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌等)中，有高 NLR 表达水平的肿瘤，其远处转移率较低基线 NLR 高，预后较差。但其导致预后差的机制尚不清楚，可能与中性粒细胞释放某些物质，如生长因子和其他蛋白酶等，进一步促进肿瘤细胞的侵袭和转移等。淋巴细胞计数值高被认为是一个良好的预后指标，NLR 比值高，代表淋巴细胞数量少，可能是诱导了细胞发生死亡，从而进一步阻碍肿瘤细胞的增殖和转移作用，降低免疫反应[16]。NLR 可作为产后糖尿病发生的预测指标[17]，NLR 也可以反应子痫前期的严重程度，可尽早对疾病预测做出较好的评估，尽快改善妊娠结局[18]。而 NLR 作为妊娠滋养细胞疾病的预测指标在国内研究较少，Guzel A. [19]首次将 NLR 作为妊娠滋养细胞疾病预后的预测指标，研究显示：在侵蚀性葡萄胎患者中 NLR 水平高于葡萄胎患者，可认为 NLR 增加了妊娠滋养细胞的侵袭性。陈雨薇、刘睿等[20] [21] [22]研究结果显示：通过回顾性分析，发现清宫前葡萄胎恶变组中 NLR 明显高于非恶变组，NLR 是葡萄胎恶变的独立危险因素。NLR 可能通过以下机制发挥作用：①中性粒细胞通过促进血管生成，提供适合肿瘤生长的环境，从而导致更多的肿瘤生长和侵袭[23]。②中性粒细胞通过释放氧自由基等来抑制机体免疫功能，尤其是 T 淋巴细胞的作用，导致抗肿瘤免疫能力降低[24]。③淋巴细胞在肿瘤的免疫方面发挥着重要的作用，淋巴细胞细胞减少，形成了利于妊娠滋养细胞增生及侵袭的环境，导致恶变的风险加大，预后不良。

4. 红细胞分布宽度(RDW)

RDW 是循环红细胞大小变化的指标之一[25]，在既往研究中主要用于贫血相关疾病的诊断和治疗，但是近几年国内外对其研究有了诸多新发现，其可作为多种疾病的预测指标，比如系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、类风湿性关节炎等自身免疫系统疾病，有研究显示其主要是影响红细胞的沉降率来发挥作用，以及与超敏 C 反应蛋白也有相关[26]，以及在心血管、肾脏疾病方面的研究[27]。并赋予其新的临床意义，认为其可以用来作为反应全身炎症的一项指标。其逐渐在妊娠及肿瘤学方面有了新进展。王慧、朱姣等人[28] [29] [30] [31] [32]分析其在妊娠期高血压疾病中的作用，研究显示：通过回顾性分析，以及病例对照等分析发现 RDW 在子痫前期的患者孕妇中明显升高，且随着 RDW 值的升高，其严重程度及不良预后的结局增加。因为其更廉价及简便，可将其作为诊断和分级的参考指标。高飞、王爽等[33] [34] [35]研究发现：RDW 在妊娠期糖尿病患者中水平高于正常妊娠组，提示 RDW 参与妊娠期糖尿病的发生。研究表明，RDW 的高水平还参与妇科恶性肿瘤(子宫内膜癌、卵巢癌及宫颈癌) [36] [37] [38]有关。而其在妊娠滋养细胞疾病中的作用国内文献较少，Zhang L.研究[39]显示：通过回顾性分析，

侵蚀性葡萄胎组 102 例, 对照组 120 例。结果发现 RDW 在侵蚀性葡萄胎组(0.16)中的表达明显高于对照组(0.13)的水平, ($p < 0.05$)。经过病理检查后, 进行 Grade 分级, 54 例为 I 和 II 级, 48 例 III 和 IV 级。结果显示 III 和 IV 级(0.15)的侵蚀性葡萄胎患者的 RDW 水平高于 I 和 II 级别(0.13)的患者($p < 0.05$)。相关性显示其与侵蚀性葡萄胎不同分期呈正相关。因此推测 RDW 参与妊娠滋养细胞的过程可能为 RDW 通过反应内皮损伤及体内炎症反应, 同炎症因子作用相似, 来介导肿瘤的发生、侵袭和转移。其具体机制有待进一步研究, 但为妊娠滋养细胞疾病的预后提供新的思路。

5. 展望

综上所述, CXCL-10、NLR、RDW 都与妊娠滋养细胞疾病的发生发展有一定的关系, 因此可通过对血中预测因子的检测, 确定 GTD 的恶变相关指标, 为妊娠滋养细胞早期预测提供理论依据, 提高对 GTD 患者的早诊断及早治疗, 从而降低恶变率, 改善患者的预后。

参考文献

- [1] 向阳, 周琦, 吴小华, 刘继红, 李力, 朱笕青, 白萍, 盛修贵. 妊娠滋养细胞疾病诊断与治疗指南(第四版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(9): 994-1001.
- [2] Shao, R., Cao, Q.J., Arenas, R.B., Bigelow, C., Bentley, B. and Yan, W. (2011) Breast Cancer Expression of YKL-40 Correlates with Tuomor Grade, Poor Differentiation, Andother Cancer Markers. *British Journal of Cancer*, **105**, 1203-1209. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.347>
- [3] Li, L.X., Xia, Y.T., Sun, X.Y., et al. (2020) CXCL-10/CXCR3 in Macrophages Regulates Tissue Repair by Controlling the Expression of Arg1, VEGFa and TNFa. *Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents*, **34**, 987-999.
- [4] Karimabad, M.N. and Hassanshahi, G. (2015) Significance of CXCL12 in Type 2 Diabetes Mellitus and Its Associated Complications. *Inflammation*, **38**, 710-717. <https://doi.org/10.1007/s10753-014-9981-3>
- [5] 许锦辉, 杨玲麟, 杨金平, 等. 趋化因子 CXCL10 在恶性肿瘤发生、发展的研究进展[J]. 重庆医学, 2016, 45(13): 1849-1851.
- [6] 熊琼英, 张芳华. 重度子痫前期孕妇血清 CXCL10、心肝肾功能指标及妊娠结局分析[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(33): 5777-5779.
- [7] 孔祥, 郑英, 卢丹, 赵群, 王志学. 子痫前期患者血清 YKL-40、CXCL10 变化及意义[J]. 江苏医药, 2014, 40(22): 2784-2786.
- [8] 郭学敏. CXCL10 在子痫前期患者胎盘组织中的表达及意义[D]: [硕士学位论文]. 太原: 山西医科大学, 2014.
- [9] 白晓霞, 孔北华, 张友忠, 等. 早孕蜕膜及绒毛组织中趋化因子 CXC 受体 3、4 及其配体的表达变化及意义[J]. 中华妇产科杂志, 2008, 12(43): 904-908.
- [10] 辛礼辉, 贾小娜, 郭晓娟, 冯小伟. 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.
- [11] 辛礼辉, 方丽, 袁艳龙, 冯小伟, 郭晓娟, 张小辉, 贾小娜, 惠京. YKL-40 和 CXCL10 在妊娠滋养细胞疾病中的表达及临床意义[J]. 热带医学杂志, 2019, 19(3): 313-315+328.
- [12] Wightman, S.C., Uppal, A., Pitroda, S.P., et al. (2015) Oncogenic CXCL10 Signalling Drives Metastasis Development and Poor Clinical Outcome. *British Journal of Cancer*, **113**, 327-335. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.193>
- [13] Abu-Shawer, O., Abu-Shawer, M., Haimour, A., et al. (2019) Hematologic Markers of Distant Metastases in Gastric Cancer. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, **10**, 529-536. <https://doi.org/10.21037/jgo.2019.01.12>
- [14] Nagasaki, T., Akiyoshi, T., Fujimoto, Y., Konishi, T., Nagayama, S., Fukunaga, Y. and Ueno, M. (2015) Prognostic Impact of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Advanced Low Rectal Cancer Treated with Preoperative Chemoradiotherapy. *Digestive Surgery*, **32**, 496-503. <https://doi.org/10.1159/000441396>
- [15] Abu-Shawer, O., Abu-Shawer, M., Hirmas, N., et al. (2019) Hematologic Markers of Distant Metastases and Poor Prognosis in Gynecological Cancers. *BMC Cancer*, **19**, Article No. 141. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5326-9>
- [16] Swann, J.B. and Smyth, M.J. (2007) Immune Surveillance of Tumors. *Journal of Clinical Investigation*, **117**, 1137-1146. <https://doi.org/10.1172/JCI31405>
- [17] 符玲玲, 李莉, 陈昌明, 刘振燕. DM 患者孕晚期外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值、红细胞分布宽度的检测意义

- 分析[J]. 中国医学创新, 2020, 17(17): 28-32.
- [18] 尹学敬, 杨占辉. 外周血中炎性指标及血小板分布宽度与子痫前期的相关性研究[J]. 河北医药, 2019, 41(19): 2918-2921.
- [19] Irfan, G.A., Kuntay, K.M., Selcuk, E., *et al.* (2014) Predictive Role of the Neutrophil Lymphocyte Ratio for Invasion with Gestational Trophoblastic Disease. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **15**, 4203-4206. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.10.4203>
- [20] 刘睿, 张涛红, 胡娇娇, 安瑞芳. 外周血系统性炎症标志物预测完全性葡萄胎恶变的价值研究[J]. 实用妇产科杂志, 2020, 36(1): 31-36.
- [21] 张素素, 邵军晖, 张六连. 中性粒细胞/淋巴细胞比值、血小板/淋巴细胞比值、 β 人绒毛膜促性腺激素和宫腔团块最大直径对葡萄胎预后的预测价值[J]. 广西医学, 2019, 41(22): 2875-2878.
- [22] 陈雨薇, 张虹. 清宫前中性粒细胞-淋巴细胞比值对葡萄胎恶变的预测价值[J]. 实用妇产科杂志, 2016, 32(4): 294-297.
- [23] Kim, Y.-J., Lee, I., Chung, Y. S., *et al.* (2018) Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Its Dynamic Change during Neoadjuvant Chemotherapy as Poor Prognostic Factors in Advanced Ovarian Cancer. *Obstetrics & Gynecology Science*, **61**, 227-234. <https://doi.org/10.5468/ogs.2018.61.2.227>
- [24] Son, S.M., Hwang, E.C., Jung, S.I, *et al.* (2018) Prognostic Value of Preoperative Systemic Inflammation Markers in Localized Upper Tract Urothelial Cell Carcinoma: A Large, Multicenter Cohort Analysis. *Minerva Urologica e Nefrologica*, **70**, 300-309.
- [25] Goyal, H. and Hu, Z.D. (2017) Prognostic Value of Red Blood Cell Distribution Width in Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Translational Medicine*, **5**, 271. <https://doi.org/10.21037/atm.2017.06.30>
- [26] 聂爱若, 宫爱荣. 妊娠高血压疾病与妊娠糖尿病孕妇凝血功能与血脂检测意义[J]. 临床医学研究与实践, 2017, 2(31): 88-89.
- [27] 叶鉴南, 孙超, 李建勇, 周新. 红细胞分布宽度在肿瘤中的预后价值[J]. 国际肿瘤学杂志, 2019(8): 485-488.
- [28] 王慧, 周容. 红细胞分布宽度与子痫前期关系的研究进展[J]. 实用妇产科杂志, 2020, 36(7): 507-509.
- [29] 朱姣. 红细胞分布宽度在子痫前期孕妇的妊娠结局中的预测价值[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2018, 39(18): 2139-2140.
- [30] 傅钰. 血小板与淋巴细胞比值、红细胞分布宽度预测孕妇产前严重程度的临床意义[D]: [硕士学位论文]. 延吉: 延边大学, 2018.
- [31] 吴慧娟. NLR、PLR、RDW、MPV 及 PCT 预测子痫前期的临床意义[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2018.
- [32] 龚丹, 付广红, 刘芳. 红细胞分布宽度在妊娠高血压综合征患者中的变化及临床意义[J]. 当代医学, 2018, 24(7): 144-146.
- [33] 王爽. 妊娠期糖尿病患者红细胞分布宽度及中性粒细胞/淋巴细胞比值的分析[J]. 中国医药指南, 2019, 17(24): 97.
- [34] 高飞, 郑浩, 邱先桃, 陈小娟, 王洁琳, 龙燕, 高秀蓉. 妊娠期糖尿病患者红细胞分布宽度及中性粒细胞/淋巴细胞比值分析[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(6): 774-776.
- [35] 高飞, 杨红玲, 王洁琳, 高秀蓉, 龙燕, 郑浩, 陈小娟. 妊娠期糖尿病患者红细胞分布宽度与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(1): 66-68.
- [36] Kose, M., Celik, F., Kose, S.K., Arioz, D.T. and Yilmazer, M. (2015) Could the Platelet-to-Lymphocyte Ratio Be a Novel Marker for Predicting Invasiveness of Cervical Pathologies? *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **16**, 923-926. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.3.923>
- [37] Li, Z., Hong, N., Robertson, M., Wang, C. and Jiang, G.Q. (2017) Preoperative Red Cell Distribution Width and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predict Survival in Patients with Epithelial Ovarian Cancer. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 43001. <https://doi.org/10.1038/srep43001>
- [38] Kemal, Y., Demirag, G., Baş, B., Önem, S., Teker, F. and Yücel, I. (2015) The Value of Red Blood Cell Distribution Width in Endometrial Cancer. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, **53**, 823-827. <https://doi.org/10.1515/ccim-2014-0699>
- [39] Zhang, L., Xie, Y. and Zhan, L. (2019) The Potential Value of Red Blood Cell Distribution Width in Patients with Invasive Hydatidiform Mole. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **33**, e22846. <https://doi.org/10.1002/jcla.22846>