

妊娠滋养细胞疾病相关危险因素的研究进展

阿依江·努尔兰¹, 王琳²

(1. 新疆医科大学, 新疆 乌鲁木齐; 2. 新疆维吾尔自治区人民医院妇科, 新疆 乌鲁木齐)

摘要: 妊娠滋养细胞疾病 (GTD) 是一组以胚胎外滋养层异常增生为特征的异质性疾病, 具有广泛的组织学形态和临床生物学行为^[1]。该病主要来源于胎盘绒毛滋养细胞, 可包括葡萄胎、侵蚀性葡萄胎、绒毛膜癌及胎盘部位滋养细胞肿瘤, 临床上将 GTD 中除葡萄胎以外的全部病变统称为妊娠滋养细胞肿瘤 (GTT)^[2]。由于该病发展极快, 破坏力强, 可对患者的生命安全造成严重的威胁, 部分患者还需采用子宫切除术, 不仅降低患者的生活质量, 对其心理也会造成巨大的创伤。甚至当良性的葡萄胎恶变为癌时, 可危及患者的生命安全。因此, 正确认识 GTD 的临床特征, 研究 GTD 发生的相关危险因素, 对保护育龄女性的生育功能、生殖健康、生命健康等有重要的意义。

关键词: 妊娠滋养细胞疾病; 葡萄胎; 相关危险因素

中图分类号: R737.33 **文献标识码:** A **DOI:** 10.19613/j.cnki.1671-3141.2018.72.064

本文引用格式: 阿依江·努尔兰, 王琳. 妊娠滋养细胞疾病相关危险因素的研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(72): 149-150.

Research Progress on Risk Factors Related to Gestational Trophoblastic Disease

Ayijiang·nuerlan¹, WANG Lin²

(1. Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang; 2. Department of Gynecology, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi Xinjiang)

ABSTRACT: Gestation Trophoblast Disease (GTD) is a group of heterogeneous diseases characterized by abnormal hyperplasia of the outer trophoblast layer, with extensive histological morphology and clinical biological behavior^[1]. This disease mainly comes from placental villous trophoblast, which can include hydatidiform mole, invasive hydatidiform mole, chorionic carcinoma and trophoblast tumor in placenta, all the lesions in GTD other than hydatidiform mole are collectively referred to as Gestation Trophoblast Tumor (GTT)^[2]. Due to the rapid development and strong destructive power of the disease, it can pose a serious threat to the life safety of patients. Some patients also need hysterectomy, which not only reduces the quality of life of the patients, but also causes great trauma to their psychology. Even when a benign mole becomes cancerous, it can endanger a patient's life. Therefore, it is of great significance to understand the clinical characteristics of GTD and research the relevant risk factors of GTD, so as to protect the reproductive function, reproductive health and life health of women of reproductive age.

KEY WORDS: Gestation Trophoblast Disease; Hydatidiform mole; Related risk factors

0 引言

妊娠滋养细胞疾病 (GTD) 是临床上一组与妊娠相关的不常见疾病, 可分为良性葡萄胎及恶性妊娠滋养细胞肿瘤, 前者包括部分性和完全性葡萄胎, 后者包括侵蚀性葡萄胎、绒毛膜癌以及胎盘部位滋养细胞肿瘤和上皮样滋养细胞肿瘤^[3]。目前研究^[4]报道的 GTD 发病率存在一定的差异, 在美国, 约 1500~2000 次妊娠中就会发生 1 例葡萄胎, 北美洲为每 1000 次妊娠中发生 0.6~1.1 例葡萄胎, 东南亚国家为每 1000 次妊娠中发生 2 例葡萄胎, 在中国为每 1000 次妊娠中发生 0.78 例葡萄胎, 且具有地域差异。虽然 GTD 的发病率并不高, 且大部分葡萄胎患者经有效的清宫治疗后能痊愈, 但仍有部分患者会进一步发展成持续性滋养细胞疾病而致恶变, 导致患者需要进行化疗甚至手术, 对育龄妇女的生殖健康产生严重的影响。中国是人口大国, 人口基础较大, 人口流动频繁, 经济发展存在地域差异, 很多偏远地区的卫生状况欠发达, 提高对 GTD 的病理发展机制、诊治及鉴别的认知, 做到早发现、早诊断、早治疗, 对保护妇女的生殖健康、生育质量和生命安全具有重要的意义。

1 GTD 发病机制和危险因素

目前, 临床上对于 GTD 的分类并无太多异议, 即主要包括葡萄胎、侵蚀性葡萄胎、绒癌和胎盘部位滋养细胞肿瘤。针对不同 GTD 患者, 多采用不同的治疗手段, 但主要手段为手术治疗 (清宫术、子宫切除术) 和药物治疗 (化疗)^[5]。国内外研究 GTD 也主要集中在 GTD 的发病机制和危险因素两个方面。

1.1 迄今为止, 对于 GTD 的发病原因仍尚不明确, 但多数研究^[6-8]认为, GTD 的发生、发展是多因素参与、极其复杂的病理过程。近年来, 对 GTD 的研究在遗传学、分子生物学、侵袭转移相关因子、其他因子等方面取得了长足的进展。

在遗传学方面, p53 是研究得较早、较深入的抑癌基因, Halperin R 等^[9]、Uzunlar AK 等^[10]研究发现, p53 在完全性葡萄胎、绒癌中的表达水平显著高于正常胎盘组织和部分性葡萄胎, 在正常滋养细胞、葡萄胎、绒癌中 p53 表达水平呈逐步升高趋势, 并主要定位于增生活跃的滋养细胞, 表明 p53 的表达与 GTD 的发展密切相关。p57^{kip2} 抑癌印迹基因是细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子的一员, 主要参与细胞周期调控、促进凋亡、诱导分化, 并且在胚胎发育过程中起作用。Merchant SH 等研究发现, p57^{kip2} 作为抑癌印迹基因的作用, 鉴于完全性葡萄胎缺乏母系基因组的遗传学特征, p57^{kip2} 在完全性葡萄胎中表达缺失, 而部分性葡萄胎中则表达较强, 可用于二者的鉴别诊断。而 c-myc, c-erbB-2, EGFR, K-ras, bcl-2, c-fms 等原癌基因或产物也被证实通过不同途径扩增、过表达来促进滋养细胞疾病的恶性转化。

在侵袭转移相关因子方面, Di Simone 等^[11]发现抵抗素 (resistin) 10~100 g/L 促进了 BeWo 绒癌细胞株 MMP-2 的 mRNA 和蛋白产物上调, 而其抑制剂 TIMP-1 与 TIMP-2 表达则呈相反趋势, 推测 resistin 可能在介导 BeWo 绒癌细胞侵袭和促成胎盘血管新生过程中发挥作用。基质金属蛋白酶 (MMPs) 被证实与胚胎着床和妊娠滋养细胞疾病密切相关。Zhang 等^[12]研究发现, 在绒癌 JEG-3 细胞中, MMP-26 的表达明显高于正常滋养细胞, 而 TIMPs 的表达则低于正常滋养细胞, 表明 MMPs 和 TIMPs 的动态平衡对调节滋养细胞处于正常状态具有重要的作用。KISS-1 基因是一种肿瘤转移抑制因子, 对肿瘤转移具有较强的抑制作用。Janneau JL 等^[13]、乔宠等^[14]研究发现, 在具有高度浸润活性的侵蚀性葡萄胎组和绒癌组织中, KISS-1 表达显著低于早期妊娠组和葡萄胎组, 而葡萄胎组又显著低于正常妊娠组, 表明 KISS-1 表达随着滋养细胞肿瘤侵袭性的增加而降低。其他的因子还有 STATs 等。

在其他因子方面,端粒酶激活与恶性肿瘤的发生发展存在密切关系。Lehner 等^[15]比较葡萄胎和正常胎盘组织中的端粒酶逆转录酶(hTERT)表达强度,结果显示葡萄胎中hTERT表达强度明显高于正常胎盘组织,提示端粒酶长度的稳定性可能参与了GTD的发生。与GTD发生有关的因子还有免疫因子,Pongcharoen S等^[16]研究发现,在绒癌JEG-3细胞株中,白介素-17(IL-17)及其受体(IL-17R)均增高,其表达量与绒癌细胞侵袭力呈正相关。Saito等^[17]研究发现,Th1/Th2类细胞因子表达的失衡与滋养细胞疾病的发生发展有关,肿瘤组织多分泌Th2类细胞因子,当Th1/Th2细胞因子向Th2漂移时,葡萄胎恶变倾向增高。其他的如E-钙黏素^[18]、骨桥蛋白^[19]等也被证实与绒癌、葡萄胎的发生发展有关。

总之,GTD的发生发展涉及多种因素的综合作用,是一个极其复杂的过程,利用基础研究的成果和先进的实验室技术来揭示GTD的发病机制,可为临床上诊断、治疗、预测GTD恶变性提供重要的支持。

1.2 虽然GTD的发病机制上不明确,但对GTD发病的危险因素进行分析却有助于GTD的早期筛查和治疗,对提高患者的治疗效果和预后有明显的作用。潘晓平^[20]研究发现,年龄<20岁及>40岁的妇女更易罹患妊娠滋养细胞疾病,且后者的危险性更高;在妊娠次数方面,先行妊娠后发病者显著高于初孕发病者;在先行妊娠至发病时间方面,二者间隔时间越短,发病的危险性越高;在结婚年龄方面,并未发现其余发病危险性的相关性。其研究结果表明,年龄<20岁及>40岁、先行妊娠、先行妊娠至发病时间短是GTD发病的危险因素。邵莉进等^[21]研究发现,无职业、文化程度低(高中以下)、20~35岁以上是GTD发病的危险因素。邓健梅^[22]研究发现,年龄>40岁及<20岁、先行妊娠后发病是GTD发病的危险因素,同时她还发现结婚年龄与发病率是无相关性的。郑秀等^[23]研究发现,在其纳入的85例GTD患者中,约68.2%发生在20~30岁生育年龄妇女,其中<20岁妊娠者发病风险增加7.5倍,>40岁妊娠者发病风险增加7.5倍,表明<20岁及>40岁是GTD发病的危险因素。其研究还发现居住地(农村)、血型(A型)、初次妊娠与GTD发病具有相关性。上述研究的结果不尽相同,但公认的是,年龄、多次妊娠是GTD发病的危险因素,但鉴于上述研究用于分析的因素不够全面、统计分析并不十分完整,文章质量参差不齐,加之纳入患者多为汉族,地域多为东南沿海,因而其结论还需更多的研究来验证。有研究^[24]认为,妊娠滋养细胞肿瘤的发生与口服避孕药有关,尤其受孕当月服药者风险因素为1.9,且用药时间越长,风险越大。还有文献^[25]报道,葡萄胎的发生与营养状况及经济因素存在显著相关性,饮食中胡萝卜素的缺乏是导致葡萄胎发生的重要因素。王瑞^[26]研究发现,发病年龄、妊娠次数(包括各种流产与异位妊娠)、先行妊娠至发病间隔时间是GTD发病的危险因素。陶群^[27]研究发现,GTD发病率与妊娠的年龄、孕次相关,而B超、血HCG测定及病理检查可帮助其诊断和鉴别诊断。布合力其·艾尔斯兰^[28]研究发现,GTD发病在维吾尔族和汉族人群中存在显著差异,汉族人群发病率更高;妊娠年龄与GTD发病也存在相关性,其认为35岁以上高龄孕妇患妊娠滋养细胞疾病发病率较高。同时,其研究还发现停经时间 ≥ 12 周、血 β -HCG>8周降至正常者的GTD恶变率更高。

2 结论

妊娠滋养细胞疾病的发病率虽然不高,但一旦发生,会对育龄妇女的生殖健康产生严重的影响。研究与GTD发生具有关联的相关因素,进一步探讨影响妊娠滋养细胞疾病发生的危险因素,从而提高对此病患者的早期筛查、诊断和治疗,提高人们对该病的认识,增强治疗和预防的效果。

参考文献

[1] 张建民.妊娠滋养细胞疾病[J].福建医科大学学报,2003,16(1):329-332.

- [2] 谢幸.妊娠滋养细胞肿瘤的诊断与治疗[J].中国癌症杂志,2006,16(11):896-898.
- [3] 林荣春,黄妙玲,林仲秋.《FIGO2015 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.
- [4] 石一复,李娟清,郑伟,等.360余万次妊娠中妊娠滋养细胞疾病发生情况调查[J].中华妇产科杂志,2005,40(2):76-78.
- [5] 李晓川,冯凤芝,向阳,等.腹腔镜手术在以官体占位为主的可疑妊娠滋养细胞肿瘤诊断中的价值[J].中华妇产科杂志,2015,50(12):910-914.
- [6] 张志杰(综述),黄桂香(审校).妊娠滋养细胞疾病研究进展[J].医学综述,2011,17(16):2480-2482.
- [7] 王家俊,龚健,吴金宝.妊娠滋养细胞疾病的发病机制研究进展[J].国外医学妇幼保健分册,2005,16(2):82-84.
- [8] 郑锦霞(综述),李英勇(审校).妊娠滋养细胞疾病相关研究进展[J].国外医学计划生育/生殖健康分册,2007,26(5):288-292.
- [9] Halperin R, Peller S, Sandbank J, et al. Expression of the p53 gene and apoptosis in gestational trophoblastic disease[J].Placenta, 2000, 21:58-62.
- [10] Uzunlar AK, Yilmaz F, Bayhan G, et al. Expressions of p53, proliferating cell nuclear antigen, and Ki-67 in gestational trophoblastic diseases[J].Eur J Gynaecol Oncol, 2002, 23(1):79-83.
- [11] Di Simone N, Di Nicuolo F, Sanquinetti M, et al. Resistin regulates human choriocarcinoma cells invasive behaviour and endothelial cells angiogenic processes[J].J Endocrinol, 2006, 189(3): 691-699.
- [12] Zhang J, Cao YJ, Zhao YG, et al. Expression of matrix metalloproteinase-26 and tissue inhibitor of metalloproteinase-4 in human normal cytotrophoblast cells and a choriocarcinoma cell line, JEG-3[J].Mol Hum Reprod, 2002, 8(7):659-666.
- [13] Janneau JL, Maldonado-Estrada J, Tachdjian G, et al. Transcriptional expression of genes involved in cell invasion and migration by normal and tumoral trophoblast cells[J].Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(11): 5336-5339.
- [14] 乔亮,程大丽,张淑兰.KiSS-1基因和基质金属蛋白酶-9在滋养细胞浸润调控中的作用[J].中华医学杂志,2005,85(12):839-842.
- [15] Lehner R, Bobak J, Kim N W, et al. Localization of telomerase hTERT protein and surviving in placenta[J].Obstet Gynecol, 2001, 97(6):965-970.
- [16] Pongcharoen S, Niumsup P, Sanguanserm S, et al. The effect of interleukin-17 on the proliferation and invasion of JEG-3 human choriocarcinoma cells[J].Am J Reprod Immunol, 2006, 55(4):291-300.
- [17] Saito S, Nakashima A, Myojo-Higuma S, et al. The balance between cytotoxic NK cells and regulatory NK cells in human pregnancy[J].Reprod Immunol, 2008, 77(1): 14-22.
- [18] Rahnama F, Shafiei F, Gluckman PD, et al. Epigenetic regulation of human trophoblastic cell migration and invasion[J].Endocrinology, 2006, 147(11):5275-5283.
- [19] 张宇.骨桥蛋白和MMP-2在早孕绒毛及葡萄胎中的表达[D].大连:大连医科大学,2007.
- [20] 潘晓平.妊娠滋养细胞疾病发病因素分析[J].现代中西医结合杂志,2005,14(8):1004.
- [21] 邵莉进,张红娟,米梅艳,等.妊娠滋养细胞疾病相关因素分析研究[J].河北医药,2011,33(6):888-889.
- [22] 邓健梅.妊娠滋养细胞疾病的发病因素研究[J].亚太传统医药,2011,7(3):136-137.
- [23] 郑秀,吴桂珠,陈丽红.妊娠滋养细胞疾病相关因素病例对照研究[J].福建医科大学学报,2003,37(4):404-406.
- [24] 赵峻,向阳.妊娠滋养细胞肿瘤保留生育功能治疗及妊娠结局[J].实用妇产科杂志,2008,24(9):525-527.
- [25] 钟朝晖,张华,姚珍薇,等.葡萄胎危险因素1:2配比病例对照研究[J].现代预防医学,2007,34(12):2272-2274.
- [26] 王瑞.妊娠滋养细胞疾病发病相关因素[J].内蒙古中医药,2007(5):35-36.
- [27] 陶群.妊娠滋养细胞疾病93例临床特征及相关因素分析[J].赣南医学院学报,2005,25(1):68-70.
- [28] 布合力其·艾尔斯兰.新疆部分区域妊娠滋养细胞疾病发生及恶化的高危因素研究[D].新疆医科大学,2014.