

• 临床检验研究论著 •

血清人绒毛膜促性腺激素水平在几种常见妇科疾病中的诊断价值

杨自华¹, 张竑卉², 龚文波^{1△}

(1. 深圳市人民医院检验科 518020; 2. 南方医科大学附属深圳妇幼保健院 518028)

摘要:目的 探讨人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)在几种常见妇科疾病诊断中的应用价值。方法 应用化学发光免疫分析法(CLIA)测定深圳地区几种常见妇科疾病患者血清 β -HCG 水平,并对病例中的各组结果进行统计学分析。结果 葡萄胎组、侵蚀性葡萄胎组及绒毛膜癌各组 β -HCG 含量明显高于正常早期妊娠组,差异有统计学意义($P < 0.01$),经手术治疗后 β -HCG 含量可迅速回复正常范围之内;葡萄胎组及侵蚀性葡萄胎组两者之间 β -HCG 含量相比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);绒毛膜癌 β -HCG 含量明显高于葡萄胎组、侵蚀性葡萄胎组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 β -HCG 在葡萄胎、侵蚀性葡萄胎、绒毛膜癌的诊断、鉴别诊断、转归、预后及临床分期中具有重要意义,但其诊断仍须结合 B 超、CT 及病理诊断。

关键词:绒毛膜促性腺激素, β 亚单位, 人; 葡萄胎; 绒毛膜癌; 化学发光测定法

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.14.015

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)14-1809-02

The diagnosis value of serum beta human chorionic gonadotrop concentration in several common gynecological diseases

Yang Zihua¹, Zhang Honghui², Gong Wenbo^{1△}

(1. Department of Laboratory Medicine, ShenZhen People's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518020, China; 2. Shenzhen Maternal and Child Health Hospital Affiliated to South Medical University, Shenzhen, Guangdong 518028, China)

Abstract: Objective To explore the diagnosis value of serum β -HCG concentration detected by chemiluminescent immunoassay in several common gynecological Diseases. **Methods** To make a statistical analysis of the β -HCG results of each group. **Results** Comparing the results of each group, the concentrations of β -HCG in the normal early pregnancy group appears much lower than other groups. There is great statistical significance among these groups with $P < 0.05$; But there is not much difference of β -HCG between hydatidiform mole group and invasive hydatidiform mole group with $P > 0.05$; while the value of β -HCG of Choriocarcinoma group is much higher than the other groups with obvious statistical significance($P < 0.01$). **Conclusion** It is very important to make the continuous detection of β -HCG in differential diagnosis, prognosis, clinical stages or the diagnosis in Gestational trophoblastic diseases. And it should be considered combined with the pathology, B-type Ultrasonic and computed tomography.

Key words: chorionic gonadotropin, beta subunit, human; hydatidiform mole; choriocarcinoma; chemiluminescent measurements

HCG 是由胎盘合体细胞滋养细胞分泌的一种具有促进性腺发育的糖蛋白类激素,由 α 、 β 两个亚基组成。临床上常将其作为适龄妇女妊娠正常与否的一种评价指标^[1-2],由于 β -HCG 的特异性,一直作为早期妊娠临床血清学诊断或尿液分析中常规检验。葡萄胎、侵蚀性葡萄胎、绒毛膜癌是一组与妊娠相关的几种常见的胎盘滋养细胞增生性疾病,即妊娠滋养细胞疾病,临床上较为多见,多发生于育龄期的妇女^[3-4]。葡萄胎是滋养细胞疾病中最常见的良性疾病,但容易恶变,10%~20%的葡萄胎有可能发展为侵蚀性葡萄胎。绒毛膜癌简称绒癌,是一种高度恶性的滋养细胞肿瘤,其特点是滋养细胞失去了原来绒毛或葡萄胎结构,而散在地侵入子宫肌层,造成局部破坏,并由此而转移至其他脏器或组织。妊娠绒癌 50%继发于葡萄胎,发生于流产或足月分娩后各占 25%,少数发生于异位妊娠后^[5]。本文将通过检测血清 β -HCG 水平以了解其在这几种妊娠滋养细胞疾病的应用价值。现将本次的实验结果总结如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2011 年 4 月至 2012 年 12 月,118 例均为妇产科送检病例,年龄 16~47 岁。其中,早期妊娠 38 例,妊娠 31~62 天,所有早孕妇女均经病史、妇科检查、尿液 β -HCG 定

性检测、B 超检查确诊,作为对照组;葡萄胎 36 例,侵蚀性葡萄胎 26 例(其中 I 期 6 例,II 期 5 例,III 期 9 例,IV 期 6 例),绒毛膜癌 18 例。记录既往病史,部分结果核对 B 超、CT 及病理诊断,对部分患者手术后随访动态监测。

1.2 仪器

1.3 试剂和方法 测定仪器:Advia Centaur 全自动免疫发光仪;试剂为原装进口试剂;测定方法:化学发光免疫分析法(CLIA)。

1.4 统计学处理 数据采用 SPSS 15.0 统计软件进行统计学分析,两样本均数比较用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 早期妊娠 38 例,妊娠 31~62 d。 β -HCG 测定范围为 8.09~1 121.31 IU/L,均值 323.15 IU/L。

2.2 葡萄胎 36 例, β -HCG 测定范围 509.31~1867.26 IU/L,均值 848.80 IU/L。手术+化疗后随访 10 例 β -HCG 测定范围 23.2~181.8 IU/L,均值 61.4 IU/L。

2.3 侵蚀性葡萄胎 26 例(26 例次), β -HCG 测定范围 549.62~1901.22 IU/L,均值 882.44 IU/L。手术+化疗后随

访 9 例,β-HCG 测定范围 14.43~505.23 IU/L,均值 242.5 IU/L。

2.4 绒毛膜癌 18 例(22 例次),β-HCG 测定范围 651.11~2424.37 IU/L,均值 1127.7 IU/L。手术+化疗后随访 2 例,β-HCG 测定范围 48.12~246.38 IU/L,均值 88.8 IU/L。

2.5 葡萄胎组和侵蚀性葡萄胎组 β-HCG 水平明显高于对照组($P<0.05$),但两者之间 β-HCG 水平相比较,差异无统计学意义($P>0.05$);绒毛膜癌 β-HCG 水平明显高于侵蚀性葡萄胎组($P<0.01$),差异有明显统计学意义。各疾病组间 β-HCG 水平比较及统计学处理见表 1、表 2。

表 1 妊娠滋养细胞疾病与正常早期妊娠 β-HCG 组间比较					
组别	观察例数	范围(IU/L)	均值	<i>t</i>	<i>P</i>
早期妊娠	38	8.09~1121.31	323.15		
葡萄胎	36	509.31~1867.26	848.80	1.774	<0.05
侵蚀性葡萄	26	549.62~1901.22	882.44	2.068	<0.05
绒毛膜癌	18	651.11~2424.37	1 127.7	3.268	<0.01

表 2 侵蚀性葡萄胎临床分期 β-HCG 血清水平				
临床分期	观察例数	范围(IU/L)	均值	中位数
I	6	549.62~1 889.10	829.43	845.10
II	5	552.62~1 851.36	852.16	1 356.74
III	9	579.60~1 901.22	855.74	934.36
IV	6	559.15~1 894.45	842.14	1 012.34

3 讨 论

HCG 是由胎盘合体细胞滋养细胞分泌的一种具有促进性腺发育的糖蛋白类激素,由 α、β 两个亚基组成,含有 237 个氨基酸,相对分子质量是 39×10^3 ,是妊娠的特异性标志,其产生与滋养细胞的数量和对数生长有关。α 亚单位(相对分子质量 15 000~20 000)与垂体类激素 FSH、TSH 及 LH 的结构类似,但 β 亚单位不同,表现出不同的免疫性和生物活性。β 亚单位(相对分子质量 25 000~30 000)的多肽序列与 LH 的 B 链有一些相似之处,但在羧基末端的区域是其独有的,故检测 β-HCG 常作为妇产科诊断早孕和妊娠滋养细胞疾病等的特异性指标之一。

临床上测定血清 β-HCG 水平,常用化学发光免疫法或放射免疫法,有学者研究两者之间的相关性良好,但化学发光免疫法的精确性和准确性均优于放射免疫法,而且还可避免放射性对个体及环境的污染。因而本次研究,均采用了化学发光免疫法进行测定,保证了结果的可靠性和稳定性^[6]。

妊娠早期,血清 β-HCG 水平增长迅速,其倍增时间为 1.7~2.0 d。一般认为,不同个体及时期 β-HCG 在含量上有极大变化,现今发现,β-HCG 水平,末次月经后 16~23 d 为 10~30 IU/L,24~30 d 为 30~100 IU/L,31~56 d 为 100~1 000 IU/L。本组早期妊娠 31~62 d β-HCG 8.09~1121.31 IU/L,均值 323.15 IU/L,与相关研究报告基本一致。

葡萄胎时,因滋养细胞高度增生,并产生大量 β-HCG,血清中 β-HCG 浓度通常明显高于正常妊娠相应月份值,利用这种差别可作为辅助诊断。葡萄胎时血中 β-HCG 超过 100 IU/L,常高达 1 500~2 000 IU/L,且持续不降。有学者研究发现,正常妊娠停经 60~70 d 后 β-HCG 血清水平可能与葡萄胎发病时间同期相同,可造成一定的诊断困难,若能动态测定 β-HCG 或与 B 超检查同时进行,即可作出鉴别^[7]。

血清 β-HCG 水平测定是临床最常用的妊娠及与妊娠相关疾病的血清诊断试验,在妊娠滋养细胞疾病中,其试验对于诊断、治疗和随访有着重要的指导作用^[8]。但是随着对人绒毛膜促性腺激素分子认识的加深,仅由实验室测定结果指导医生决定诊断和治疗的局限性逐渐体现^[9]。在研究发现,侵蚀性葡萄胎,初诊时血清 β-HCG 值很高,通常相当于或高于葡萄胎时数倍值。经手术治疗+化疗药物合理持久治疗后,β-HCG 持续下降,不少病例降至正常,说明疗效甚好。如 β-HCG 迅速上升,提示复发。若葡萄胎清除 8 周以上,β-HCG 持续高水平或 HCG 曾一度下降至正常又迅速升高,若临床已排除葡萄胎残留,即可诊断为侵蚀性葡萄胎,本次实验中,葡萄胎组和侵蚀性葡萄胎组 β-HCG 水平明显高于对照组($P<0.05$),但两者之间 β-HCG 水平差异无统计学意义($P>0.05$),提示 β-HCG 可用于鉴别葡萄胎与正常妊娠,但不能鉴别良、恶性。

对侵蚀性葡萄胎临床分期的关系,研究发现,4 期统计学意义比较,差异并不明显($P>0.05$),提示,β-HCG 与侵蚀性葡萄胎临床分期无关。

绒毛膜癌的诊断或治疗在学术界一般强调连续性监测。经手术治疗+化疗后,β-HCG 水平下降至正常,说明病情好转,一段时间又迅速上升提示复发。在本例研究中,发现绒毛膜癌 β-HCG 水平明显高于侵蚀性葡萄胎组与良性葡萄胎组($P<0.01$),两者之间统计学意义差别较为明显。不过值得注意的是,至今对 HCG 及其相关分子生物合成的来源并不完全明了,对于妊娠及妊娠相关疾病,HCG 主要由胎盘滋养细胞产生,但一些非妊娠相关疾病即非滋养细胞也能产生 HCG 及相关分子。主要为一些分化不良的恶性肿瘤细胞,包括生殖细胞肿瘤和近年越来越多报道的一些非生殖细胞肿瘤,如上皮性卵巢癌、子宫内膜癌、胃癌,膀胱癌,肾癌和多种肉瘤等^[10]。因而为诊断明确,除了动态监测其血清 β-HCG 水平外,部分结果尚须结合核对 B 超、CT 及病理诊断^[11]。

综上所述,β-HCG 在葡萄胎、侵蚀性葡萄胎、绒毛膜癌的诊断、鉴别诊断、转归、预后及临床分期中具有重要意义,但其诊断仍须结合 B 超、CT 及病理诊断^[12]。

参考文献

[1] 李辉,李云霞,田丽环. 实验室常规检测人绒毛膜促性腺激素的方法及其临床意义[J]. 山西医药杂志:下半月,2012;695-696.

[2] Cole LA,LL Laidler and CY Muller,USA hCG reference service, 10-year report[J]. Clin Biochem,2010,43(12):1013-1022.

[3] Berkowitz RS,Goldstein DP,Current advances in the management of gestational trophoblastic disease[J]. Gynecol Oncol,2013,128(1):3-5.

[4] Cheung AN,Chan KK. Perplexing hCG profile after evacuation of hydatidiform mole[J]. Lancet,2012,379(9811):98-100.

[5] Tse KY,Ngan HY. Gestational trophoblastic disease[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol,2012,26(3):357-370.

[6] 钟筑宁,谷俊莹. 化学发光免疫分析法与放射免疫分析法测定性激素的评价[J]. 贵州医药,2008,32(9):837-838.

[7] Kerkmeijer LG. Earlier diagnosis and serum human chorionic gonadotropin regression in complete hydatidiform moles[J]. Obstet Gynecol,2009,113(2 Pt 1):326-331.

[8] Harvey RA. Differences in total human chorionic gonadotropin immunoassay analytical specificity and ability to measure human chorionic gonadotropin in gestational trophoblastic disease and germ cell tumors[J]. J Reprod Med,2010,55(7-8):285-295. (下转第 1812 页)

解并稀释至刻度。精密量取 50 μ L 置 50 mL 容量瓶中,以 1 : 100 的比例加入 50 mL 混合血浆(10 人份以上血浆混合)中,配成最终浓度约为 1.0 μ mol/L 的 MB 的标准对照血浆。(2) 30% 甲醇配制:30 mL 甲醇用蒸馏水稀释至 100 mL。(3) 洗脱液配制:1 mL 乙酸,用甲醇稀释至 100 mL。(4) 用 3 mL Waters OASIS 小柱,置于真空萃取装置上,用 6 mL 甲醇活化,加入 6 mL 受检血浆或标准品血浆,萃取 MB;用 30% 甲醇 6 mL 清洗,随后用含 1% 乙酸的甲醇溶液 2 mL 洗脱,洗脱液离心(3 500 rpm/10 min),取上清液。用含 1% 乙酸甲醇溶液作试剂空白,在 654 $\pm$ 2 nm 波长处测定吸光度。经计算得到血浆中 MB 残留量。

1.4 统计学处理 血浆病毒灭活前后变化比较,采用自身对照配对 *t* 检验,*P*<0.05 具有统计学意义。

2 结 果

2.1 80 份血浆标本(新鲜冰冻血浆、病毒灭活新鲜冰冻血浆、冰冻血浆、病毒灭活冰冻血浆)主要质量指标血浆蛋白浓度和凝血因子Ⅷ含量见表 1。从表 1 可知,MB-P 病毒灭活前、后血浆蛋白浓度和凝血因子Ⅷ含量的变化不大,经比较差别无统计学意义(*P*>0.05)。

2.2 病毒灭活后血浆外观和色泽符合要求,血浆中 MB 残留量为 0.05~0.357 μ mol/L(0.14 $\pm$ 0.09 μ mol/L)。

表 1 80 份血浆血浆蛋白浓度及凝血因子Ⅷ含量($\bar{x}\pm s$)		
血浆品种	总蛋白浓度(g/L)	凝血因子Ⅷ含量(IU/ML)
新鲜冰冻血浆	64.5 $\pm$ 5.95	0.88 $\pm$ 0.23
病毒灭活新鲜冰冻血浆	67.2 $\pm$ 4.82	0.87 $\pm$ 0.23
冰冻血浆	68.35 $\pm$ 5.19	—
病毒灭活冰冻血浆	66.06 $\pm$ 5.65	—
—:无数据。		

3 讨 论

本站目前年采血液 10 $\times$ 10³ kg 左右,实现成分分离 99% 以上,仅仅依靠献血者筛选和血液检测不可能完全杜绝输血相关的病毒感染。亚甲蓝又名美蓝,是一种酚噻嗪类化合物,在临床上作为解毒药用于治疗氰化物和亚硝酸盐引起的高铁血红蛋白症和抑郁症^[7]。应用 MB-P 灭活血浆病毒灭活机制:亚甲蓝可与病毒核酸的鸟嘌呤以及病毒的脂质包膜相结合,在可见光的作用下,可使病毒的核酸断裂,包膜破损,使病毒完全失去穿透、复制及感染能力^[8],从而达到灭活病毒(脂包膜病毒和一些非脂包膜病毒如甲型肝炎病毒和细小病毒 B19 等^[9])目的。因此,MB-P 处理灭活病毒的临床推广应用能大大减少病毒感染的几率,是保证输血安全的又一重要举措。

从本文结果来看,MB-P 病毒灭活前、后血浆蛋白浓度和凝血因子Ⅷ含量的变化不大,经比较差别无统计学意义(*P*>0.05)。灭活后血浆蛋白浓度和凝血因子Ⅷ含量能达到国家规

定的全血和成分血质量要求,能满足临床患者补充凝血因子、维持血浆晶体渗透压、调节酸碱平衡、增强免疫力的需要。国外研究表明,病毒滴度降低程度与所用的可见光强度和 MB 浓度有直接关系^[10],但 MB 存在致突变的可能,若残留量过多,血浆的外观和色泽改变明显^[11],临床输注时易造成患者疑虑。因此,对血浆中 MB 浓度的控制有重要的意义。MB 为国家药典收录的静脉注射药物,剂量过大(>500 mg)时可出现不良反应,因此药典规定一次用量不超过 200 mg,24 h 总量不超过 500 mg。本文研究 MB 残留量浓度 0.05~0.357 μ mol/L(0.14 $\pm$ 0.09 μ mol/L),以 2 L/50(kg $\cdot$ bw)输注计算,用最大浓度输注量不超过临床较低剂量 0.5%,属于安全的剂量范围。因此,MB-P 是一种安全有效的血浆病毒灭活方法^[12]。

通过实际应用认为,MB-P 病毒灭活血浆技术能够起到杀灭血浆中未检测病毒和弥补检测窗口期的作用,而且对血浆主要成分的影响不大,仍能够确保血浆有效成分的应用效果,它的应用可构筑防止输血传染病的最后一道防线,对提高输血安全水平意义重大。

参考文献

[1] 马静瑶,徐元宏.亚甲蓝光化学法病毒灭活血浆技术及应用[J].临床输血与检验,2012,14(3):282-284.

[2] 马静瑶,徐元宏.病毒灭活血浆中亚甲蓝残留量的质量控制[J].临床输血与检验,2011,13(2):128-130.

[3] 张淑琴,温涛,赵君马,等.病毒灭活对血浆中各种成分回收率的影响[J].中国输血杂志,2009,22(3):218-219.

[4] 马改娣,张美萍,田志彬,等.血浆中亚甲蓝含量的检测[J].临床输血与检验,2010,12(1):36-38.

[5] 沈莉,李建民,梁晓虎,等.亚甲蓝/光化学病毒灭活法对血浆蛋白浓度及凝血因子活性的影响[J].中国输血杂志,2006,19(6):474-475.

[6] 赵翠云.亚甲蓝血浆病毒灭活对其主要质控指标的影响及残留亚甲蓝检测.医学检验与临床,2017,18(5):66-67.

[7] 齐村生,任会莹,曾凤芹.病毒灭活新鲜血浆的质控指标初探[J].临床输血与检验,2009,11(3):253-254.

[8] 房景霞,刘鑫,孙绍秋.亚甲蓝光化学法血浆病毒灭活对凝血因子Ⅷ的影响[J].河北医药,2010,32(15):2108-2109.

[9] 庄培芬,桑列勇,蒋国瑾,等.亚甲蓝/光化学法在血浆病毒灭活中应用[J].中国公共卫生,2008,24(11):1365-1366.

[10] WAGNER SJ. Virus inactivation in blood components by photoactive phenothiazine dyes[J]. Transfus Med Rew,2002,16(1):61-66.

[11] 白莉,刘蕾,赵君.固相萃取法检测病毒灭活血浆中的亚甲蓝[J].医药论坛杂志,2010,31(5):108-109.

[12] 黄宇闻,程庆文,莫琴,等.不同光源照射亚甲蓝血浆的病毒灭活试验[J].中国生物制品学杂志,1999,1(1):43-45.

(收稿日期:2012-12-08)

(上接第 1810 页)

[9] Monchek R,Wiedaseck S. Gestational trophoblastic disease:an overview[J]. J Midwifery Womens Health,2012,57(3):255-259.

[10] 陈华根,黄学斌,宋强.人绒毛膜促性腺激素定量测定及临床应用中存在的问题和对策[J].医学理论与实践,2011,24(24):2937-2938.

[11] De La Diaz MEV,et al. False-positive beta-human chorionic gona-

dotropin values in the follow-up of gestational trophoblastic disease[J]. Clin Transl Oncol,2007,9(5):332-324.

[12] 兰玲.超声诊断在临床异位妊娠诊断的准确性分析[J].现代诊断与治疗,2012,23(8):1180-1181.

(收稿日期:2013-01-08)