DOI:10.16016/j.1000-5404.202106028

NLR、PLR及D-二聚体与妊娠滋养细胞肿瘤人绒毛膜促性腺激素转阴时间相关性分析

赖 荔,胡琢瑛 400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院妇科

[摘要] **目的** 研究治疗前中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio,NLR)、淋巴细胞与血小板比值(platelet to lymphocyte ratio,PLR)、D-二聚体及临床因素与妊娠滋养细胞肿瘤(gestational trophoblastic neoplasia,GTN)患者血人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin,hCG)转阴时间的相关性。**方法** 选取本院2011年2月至2020年12月收治的绒毛膜癌及侵袭性葡萄胎患者共97例进行回顾性分析,平均年龄34岁,单因素及多因素分析患者年龄、前次妊娠性质、距前次妊娠终止时间、肿瘤分期、FIGO评分、化疗方案、治疗前hCG、NLR、PLR及D-二聚体与血hCG转阴时间的关系。**结果** 患者hCG中位转阴时间为64 d,妊娠性质、距妊娠终止时间、FIGO评分、化疗方案、治疗前hCG、NLR、PLR及D-二聚体与hCG转阴时间相关($P<0.05$),多因素分析结果显示FIGO评分高危($HR=12.368$)、极高危($HR=4.205$),hCG≥10 000 IU/L($HR=2.582$),NLR≥2.29($HR=1.675$),EMA-CO方案($HR=6.183$)及MTX转EMA-CO方案($HR=4.472$)是延长转阴时间的危险因素,对EMA-CO组进行亚组分析,发现FIGO评分高危($HR=7.759$)、极高危($HR=3.633$),hCG≥10 000 IU/L($HR=2.535$),NLR≥2.29($HR=2.29$)是延长该亚组hCG转阴时间的独立危险因素。**结论** NLR与GTN患者血hCG转阴时间相关,治疗前NLR越高,GTN患者血hCG转阴时间越长。

[关键词] 妊娠滋养细胞肿瘤;人绒毛膜促性腺激素;转阴时间;中性粒细胞与淋巴细胞比值;血小板与淋巴细胞比值;D-二聚体

[中图法分类号] R446.11;R730.7;R737.33 [文献标志码] A

Correlation of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and D-dimer with remission time of human chorionic gonadotropin in patients with gestational trophoblastic neoplasia

LAI Li, HU Zhuoying Department of Gynecology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the correlation of pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), D-dimer level and other clinical factors with the time to serum human chorionic gonadotropin (hCG) remission in patients with gestational trophoblastic neoplasia (GTN). **Methods** A total of 97 patients (mean age: 34 years) with GTN admitted to our hospital from February 2011 to December 2020 were enrolled and their clinical data were retrospectively analyzed. Univariate and multivariate analyses were performed to investigate the correlation between hCG remission time with factors such as age, antecedent pregnancy, interval time from previous pregnancy, tumor stage, FIGO score, chemotherapy regimen, serum hCG level, NLR, PLR and D-dimer before treatment. **Results** Among the included patients, the median time to hCG remission was 64 d. The antecedent pregnancy, interval time from previous pregnancy, FIGO score, chemotherapy regimen, pre-treatment hCG level, NLR, PLR and D-dimer were all proved to be correlated with hCG remission time ($P<0.05$). Multivariate analysis confirmed that high-risk FIGO score ($HR=12.368$), extremely high-risk FIGO score ($HR=4.205$), hCG level ≥10 000 IU/L ($HR=2.582$), NLR ≥ 2.29 ($HR=1.675$), chemotherapy with EMA-CO regimen ($HR=6.183$) and changing MTX regimen to EMA-CO regimen ($HR=4.472$) were independent risk factors for extended time to

[通信作者] 胡琢瑛,E-mail: huzhuoying@sina.com

1000-5404/Copyright © 2021, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

hCG remission. Subgroup analysis on the patients with initial EMA-CO regimen revealed that high-risk FIGO score (HR = 7.759), extremely high-risk FIGO score (HR = 3.633), pre-treatment hCG ≥ 10 000 IU/L (HR = 2.535) and NLR ≥ 2.29 (HR = 2.29) were also the independent risk factors for extended hCG remission time in this group. **Conclusion** NLR is related to the remission time for hCG in GTN patients. The higher pre-treatment hCG is, the longer hCG remission time.

[**Key words**] gestational trophoblastic neoplasia; human chorionic gonadotropin; time to remission; neutrophil-to-lymphocyte ratio; platelet-to-lymphocyte ratio; D-dimer

Corresponding author: HU Zhuoying, E-mail: huzhuoying@sina.com

妊娠滋养细胞肿瘤(gestational trophoblastic neoplasia,GTN)是一组由子宫胎盘部位滋养层细胞异常增殖引起的妇科恶性肿瘤,组织学上包括侵袭性葡萄胎、绒毛膜癌、胎盘部位滋养细胞肿瘤(placenta site trophoblastic tumor, PSTT)、上皮样滋养细胞肿瘤(epithelioid trophoblastic tumor,ETT)和非典型胎盘部位结节(atypical placental site nodule,APSN)。因 GTN 特殊的生物学行为,其诊断不依赖病理及影像学证据,人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin,hCG)异常升高是主要诊断依据及预后观察指标[1]。GTN 的治疗以化疗为主、手术及放疗为辅,因其对化疗非常敏感,治愈率可达 90%~100%。现临床上广泛施行的国际妇产科联合会(International Federation of Gynecology and Obstetrics,FIGO)预后评分系统通过 8 个临床病理因素将 GTN 患者划分为低危组及高危组进行分层管理,但多项临床研究表明,以此标准进行分层的低危患者中 25%~30%对推荐的单药化疗出现耐药,需更换为多药化疗[2]。这导致疗程数增加,带来更多的化疗副反应,对于患者及其家属造成心理负担,不利于疾病的预后,同时耐药及复发是患者的主要死亡原因。有学者建议将评分系统进行更为细致地分层或对 GTN 进行动态评分,但目前尚无定论[3]。因此,寻找其他可能影响 GTN 患者预后的因素进行患者分流,以此指导临床工作,进行个体化精准治疗,降低耐药及复发率是目前研究工作的要点。

目前认为,肿瘤作为一种持续未被解决的慢性炎症状态,因增殖过快致组织相对缺血缺氧,发生大量细胞死亡,释放炎症信号,招募中性粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞、肥大细胞等多种炎症细胞浸润,多数晚期肿瘤患者外周血中性粒细胞数量增多[4]。中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio,NLR)作为一种炎症指标可反映机体炎症状态,与卵巢癌预后密切相关[5]。

同时,恶性肿瘤患者多存在凝血及纤溶系统功能障碍。研究表明,如果血小板计数超过 400×10^9/L,宫颈癌患者死亡的相对风险增加 1.5 倍[6];肺癌患者中血小板水平升高与肿瘤分期及转移有关(P<0.05)[7]。D-二聚体是临床上血液高凝状态和血栓形成的主要标志,其升高与宫颈癌、子宫内膜癌及卵巢癌等不良预后相关,与肿瘤分期也明显相关[8],D-二聚体升高在一定程度上反映了肿瘤的恶性程度。

GTN 作为一种恶性肿瘤,淋巴细胞与血小板比值(platelet to lymphocyte ratio,PLR)、NLR 及 D-二聚体对其可能同样存在预测不良预后的价值,因 GTN 的低发病率及良好预后,目前关于这方面的研究较少,鉴于此,本研究旨在分析 PLR、NLR 及 D-二聚体与 GTN 患者血 hCG 转阴时间的相关性,并验证临床病理因素对 GTN 患者的预后价值,初步探讨炎症指标及 D-二聚体与 GTN 的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2011 年 2 月至 2020 年 12 月本院收治的 GTN 住院患者共 97 例,平均年龄 34(14~55)岁,均符合 2000 FIGO 诊断标准[9],为侵袭性葡萄胎及绒毛膜癌患者。所有患者进行完整病史询问、妇科检查、血 hCG 测定、盆腔 B 超或 MRI、胸部平片或 CT 检查、头颅 CT 或 MRI 检查等。纳入标准:①初治患者,资料完整,经治疗 hCG 转阴者;②既往未行预防性化疗及手术。排除标准:①PSTT、ETT、APSN 及非妊娠滋养细胞肿瘤者;②各种原因延误化疗者;③合并休克、血液系统疾病、急性感染性疾病、自身免疫性疾病、严重外伤、妊娠、其他恶性肿瘤及重要脏器功能损害者;④治疗前 1 个月内及治疗过程中使用阿司匹林、肝素及激素类等影响凝血功能的药物者;⑤合并深静脉血栓、肺栓塞、主动脉夹层、冠心病等容易导致 D-二聚体水平增高的疾病者。本研究通过本院伦理委员会审批(2021-241),所有患者知情同意。

1.2 方法

通过电子病历系统收集 97 例患者的临床资料,包括年龄、前次妊娠性质、距前次妊娠终止时间、肿瘤转移情况、化疗方案、治疗前血 hCG 值,并收集治疗前(包括初始手术或化疗)1 周内血常规及凝血象,计算其 NLR 及 PLR。根据 2000 FIGO 预后评分系统对患者进行评分:<7 分为低危,7~12 分的Ⅱ期及Ⅲ期患者为高危,≥13 分及一线化疗耐药或广泛转移的Ⅳ期患

者为极高危。以年龄≥40 岁、距前次妊娠时间≥7 个月为分组依据。

hCG 转阴时间定义为从患者开始治疗至血 hCG 首次降至正常水平的时间间隔(d)。我院 hCG 正常值标准为 0~5 IU/L,D-二聚体正常值为 0~0.55 mg/L,淋巴细胞计数正常值为(1.01~3.20)×10^9/L,中性粒细胞计数正常值为(1.80~6.30)×10^9/L,血小板计数正常值为(101~320)×10^9/L。

1.3 化疗方案

低危 GTN 患者首选甲氨蝶呤(MTX)单药 8 日疗法,具体方法:MTX 1 mg/kg,第 1、3、5、7 天肌肉注射,亚叶酸钙 10 mg/m^2 第 2、4、6、8 天肌肉注射,间隔 2 周。目前国际上对于 GTN 化疗耐药的定义尚无一致看法,我院将化疗 1 个疗程后血清 hCG 水平下降<10%甚至上升,或影像学检查提示肿瘤病灶不缩小或增大或出现新的病灶视为耐药。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network,NCCN)最新指南对于耐药及复发的低危患者使用 EMA-CO 方案的治愈率达 100%,我院一线 MTX 耐药者均调整为 EMA-CO 多药化疗。具体方案:依托泊苷 100 mg/m^2,第 1~2 天静滴;放线菌素 D 0.5 mg/kg,第 1~2 天静滴;MTX 300 mg/m^2,第 1 天静滴;亚叶酸钙 15 mg 肌肉注射,每 12 小时 1 次,共 4 次,MTX 给药后 24 h 用药;环磷酰胺 600 mg/m^2,第 8 天静滴,长春新碱 1 mg/m^2,第 8 天静滴。转移性肿瘤、FIGO 评分≥7 分及治疗前 hCG≥10 000 IU/L 者,初始直接使用 EMA-CO 多药化疗方案。

1.4 观察指标

每个疗程化疗前监测血 hCG,计算其转阴时间,以各影响因素作为分组依据,统计分析血 hCG 转阴时间与各因素的相关性及危险度。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 25.0 统计软件进行分析。计数资料用频数[例(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料正态分布的用 $\bar{x}\pm s$ 表示,非正态分布的用中位数 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,组间比较采用 t 检验及 Mann-Whitney U 检验;单因素分析采用 Kaplan-Meier,对有关系的变量进一步采用 COX 回归分析,计算其危险度(HR),并绘制 Kaplan-Meier 曲线。检验水准 $\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 临床情况

97 例患者的临床资料见表 1。患者年龄为 14~55 岁,中位年龄 34 岁。距前次妊娠终止时间为 46 d 至 16 年。治疗前血 hCG 16.40~3 381 940.00 IU/L,中位数 26 760.36 IU/L。FIGO 评分为 1~15,低危者 63 例,高危及极高危者分别为 29 例和 5 例,其中低危组中 39.7%(25/63)发生转移,高危组 82.8%(24/29)发生转移,极高危组 100.0%(5/5)发生转移,除低危组中 1 例为Ⅱ期阴道转移外,其余均为Ⅲ期肺转移。低危组中 13 例采用 MTX 单药化疗,其中 54.0%(7/13)的患者因 hCG 下降不满意更换为 EMA-CO 方案继续化疗,经多药化疗 1~4 个疗程后均转阴。转阴时总疗程数为 1~22,中位数为 4。20 例患者在 hCG 转阴前行全子宫切除术。患者血 hCG 转阴时间为 17~505 d,中位时间 64(46,86) d。治疗前 D-二聚体为 0.07~16.83 mg/L,中位数 0.38 mg/L;中性粒细胞绝对值(3.8±1.42)×10^9/L,淋巴细胞绝对值(1.65±0.50)×10^9/L,血小板计数(220.65±65.84)×10^9/L。NLR 中位数 2.29,PLR 中位数为 134.72,以此为分组依据。

表 1 妊娠滋养细胞肿瘤患者临床特征

变量	例(%)
年龄/岁	
<40	56(58)
≥40	41(42)
前次妊娠性质	
葡萄胎	71(73)
流产	17(18)
足月孕	9(9)
距前次妊娠终止时间/月	
<7	74(76)
≥7	23(24)
治疗前 hCG/IU·L^{-1}	
<10 000	39(40)
≥10 000	58(60)
转移性病灶	
无	48(49)
有	49(51)
FIGO 评分	
低危	63(65)
高危	29(30)
极高危	5(5)
化疗方案	
MTX	6(6)
EMA-CO	84(87)
MTX 转 EMA-CO	7(7)
治疗前 NLR	
<2.29	48(49)
≥2.29	49(51)
治疗前 PLR	
<134.72	49(51)
≥134.72	48(49)
治疗前 D-二聚体/mg·L^{-1}	
<0.55	62(64)
≥0.55	35(36)

2.2 临床因素与 NLR、PLR 及 D-二聚体的关系

治疗前 D-二聚体升高与年龄($P<0.001$)、距前次妊娠终止时间($P=0.019$)及治疗前 PLR($P=0.048$)相关;NLR 与化疗方案($P=0.005$)及 PLR($P<0.001$)相关;PLR 与前次妊娠性质($P=0.005$)相关。此外,治疗前 D-二聚体($P<0.001$)、NLR($P=0.005$)、PLR($P=0.021$)均与 FIGO 评分显著相关,见表 2。

2.3 相关性分析

Kaplan-Meier 单因素分析结果显示,前次妊娠性质、距前次妊娠时间、FIGO 评分、化疗方案、治疗前 D-二聚体、治疗前 hCG、NLR 及 PLR 与 GTN 患者 hCG 转阴时间相关,见表 3。将相关因素进一步进行 COX 多因素分析并计算其 HR,结果表明 FIGO 评分高危($HR=12.368$)、极高危($HR=4.205$)、治疗前 hCG≥10 000 IU/L($HR=2.582$)、治疗前 NLR≥2.29($HR=1.675$)、EMA-CO 方案化疗($HR=6.183$)、MTX 转 EMA-CO 方案化疗($HR=4.472$)是延长 hCG 转阴时间的独立危险因素,同时发现距前次妊娠的时间≥7 个月($HR=0.409$)是缩短 hCG 转阴时间的保护因素,见表 4。以 FIGO 分值为 x 轴,转阴时间为 y 轴绘制线性曲线,如图 1 所示,FIGO 评分每增加 1 分,血 hCG 转阴时间增加约 6.5 d。

表 2 妊娠滋养细胞肿瘤患者临床参数与 D-二聚体、NLR 及 PLR 的关系

变量	D-二聚体			NLR			PLR		
	正常组($n=62$)	升高组($n=35$)	P 值	<2.29 组($n=48$)	≥2.29 组($n=49$)	P 值	<134.72 组($n=49$)	≥134.72 组($n=48$)	P 值
年龄/岁			<0.001			0.176			0.906
<40	44	12		31	25		28	28	
≥40	18	23		17	24		21	20	
前次妊娠性质			0.126			0.05			0.005
葡萄胎	47	24		40	31		43	28	
流产	12	5		4	13		4	13	
足月孕	5	6		4	5		2	7	
距前次妊娠终止时间/月			0.019			0.106			0.291
<7	52	22		40	34		41	36	
≥7	10	13		8	15		8	12	
治疗前 hCG/IU·L^{-1}			0.079			0.125			0.172
<10 000	29	10		23	16		23	16	
≥10 000	33	25		25	33		26	32	
转移性病灶			0.160			0.084			0.127
无	34	14		28	20		28	20	
有	28	21		20	29		21	28	
FIGO 评分			<0.001			0.005			0.021
低危	48	15		38	25		37	26	
高危	14	15		10	19		12	17	
极高危	0	5		0	5		0	5	
化疗方案			0.140			0.024			0.655
MTX	6	0		5	1		4	2	
EMA-CO	51	33		37	47		41	43	
MTX 转 EMA-CO	5	2		6	1		4	3	
治疗前 NLR			0.068						
<2.29	35	13		–	–	–	–	–	–
≥2.29	27	22							
治疗前 PLR			0.048			<0.001			
<134.72	36	13		35	14		–	–	–
≥134.72	26	22		13	35				
转阴时间/d[$M(P_{25},P_{75})$]	59(42,69)	75(64,102)	<0.001[a]	58(42,66)	75(58,94)	0.001[a]	59(43,69)	69(57,99)	0.004[a]

a:Mann-Whitney U 检验

表 3 临床特征与血 hCG 转阴时间的关系[$M(P_{25},P_{75})$]

临床变量	n	转阴时间/d	Log-rank P 值
年龄/岁			
<40	56	64(46,78)	0.779
≥40	41	64(49,87)	
前次妊娠性质			
葡萄胎	71	61(44,73)	<0.001
流产	17	69(46,107)	
足月孕	9	94(77,134)	
距前次妊娠的时间/月			
<7	74	63(46,75)	0.046
≥7	23	69(48,96)	
转移灶有无			
无	48	62(42,75)	0.093
有	49	65(57,88)	
FIGO 评分			
低危	63	57(42,67)	<0.001
高危	29	77(64,99)	
极高危	5	135(122,265)	
化疗方案			
MTX	6	41(32,54)	0.001
EMA-CO	84	65(47,86)	
MTX 转 EMA-CO	7	66(61,89)	
治疗前 D-二聚体/mg·L^{-1}			
<0.55	63	59(42,69)	<0.001
≥0.55	35	75(64,102)	
治疗前 hCG/IU·L^{-1}			
<10 000	39	43(36,61)	<0.001
≥10 000	58	71(63,94)	
治疗前 NLR			
<2.29	48	58(42,66)	<0.001
≥2.29	49	75(58,94)	
治疗前 PLR			
<134.72	49	59(43,69)	<0.001
≥134.72	48	69(57,99)	

表 4 临床特征与血 hCG 转阴时间的多因素分析

临床因素	*Wald*	*HR*(95%*CI*)	*P* 值
前次妊娠性质			
葡萄胎	2.902	1	0.234
流产	2.529	2.094(0.842~5.205)	0.112
足月孕	0.309	1.285(0.531~3.110)	0.578
FIGO 评分			
低危	13.830	1	0.001
高危	11.458	12.368(2.883~53.059)	0.001
极高危	5.022	4.205(1.197~14.765)	0.025
治疗前 D-二聚体升高	3.674	1.629(0.989~2.682)	0.055
治疗前 hCG≥10 000 IU/L	15.246	2.582(1.604~4.157)	<0.001
治疗前 NLR≥2.29	4.276	1.675(1.027~2.731)	0.039
治疗前 PLR≥134.72	0.003	0.986(0.581~1.674)	0.959
化疗方案			
MTX	12.433	1	0.002
EMA-CO	8.571	6.183(1.826~20.936)	0.003
MTX 转 EMA-CO	11.406	4.472(1.875~10.664)	0.001
距前次妊娠的时间≥7 个月	6.522	0.409(0.206~0.812)	0.011

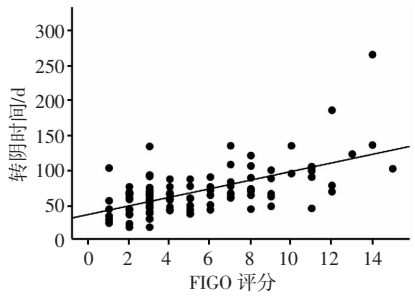
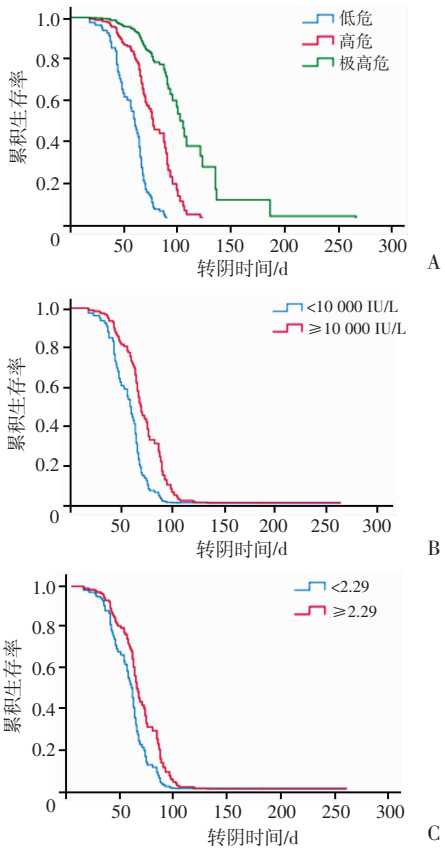


图 1 FIGO 评分与血 HCG 转阴时间的线性曲线分析

2.4 EMA-CO 方案分层分析

因纳入患者的化疗方案不同,多数初次治疗方案为 EMA-CO,为减少不同化疗方案造成的差异,将 EMA-CO 方案亚组进行单因素及多因素分析,结果显示 FIGO 评分高危(*HR*=7.759)、极高危(*HR*=3.633),治疗前 hCG≥10 000 IU/L(*HR*=2.535)及治疗前 NLR≥2.29(*HR*=2.29)是延长该亚组患者 hCG 转阴时间的独立危险因素,见表 5。通过亚组的 Kaplan-Meier 曲线分析,结果显示 FIGO 评分高危及极高危者、治疗前 hCG≥10 000 IU/L 者和治疗前 NLR≥2.29 者的血 hCG 转阴时间均长于 FIGO 评分低危者、治疗前 hCG<10 000 IU/L 者和治疗前 NLR<2.29 者(*P*<0.05,图 2)。



A:FIGO 评分;B:治疗前血 hCG;C:治疗前 NLR

图 2 不同亚组 COX 回归分析的 Kaplan-Meier 曲线

表 5 EMA-CO 化疗亚组 HCG 转阴时间影响因素的单因素及多因素分析

变量	Log-rank *P*	*Wald*	*HR*(95%*CI*)	*P* 值
年龄≥40 岁	0.628	-	-	-
前次妊娠性质				
葡萄胎	<0.001	1.779	1	0.411
流产	1.733	1.841(0.742~4.567)	0.188	
足月孕	0.542	1.405(0.568~3.478)	0.462	
有转移病灶	0.116	-	-	-
FIGO 评分				
低危	<0.001	9.536	1	0.008
高危	7.911	7.759(1.861~32.347)	0.005	
极高危	3.633	3.428(0.966~12.166)	0.057	
治疗前 D-二聚体≥0.55 mg/L	<0.001	0.231	1.334(0.802~2.221)	0.267
治疗前 hCG≥10 000 IU/L	<0.001	12.888	2.535(1.526~4.212)	<0.001
治疗前 NLR≥2.29	<0.001	4.284	1.704(1.029~2.821)	0.038
治疗前 PLR≥134.72	<0.001	0.001	0.992(0.564~1.744)	0.978
距前次妊娠的时间≥7 个月	0.061	-	-	-

3 讨论

GTN 是一组不常见的女性生殖系统肿瘤,因其肿瘤血管脆弱,故转移发生早且易出血,肺是最常见的转移部位。因 PSTT、ETT 及 APSN 与绒毛膜癌及侵袭性葡萄胎的组织来源不同,前三者更倾向于淋巴转移,hCG 升高常不显著,化疗耐药率高,常需手术切除病灶[10],故本研究未纳入。本研究发现高 FIGO 评分、治疗前 hCG 高水平、NLR 升高及使用多药化疗是导致 GTN 患者血 hCG 转阴时间延长的独立危险因素,证实了炎症指标 NLR 与 GTN 患者不良预后之间的关系。

本研究对 FIGO 评分与血 hCG 转阴时间的关系进行了线性统计分析,发现评分每增加 1 分,转阴时间平均增加约 6.5 d,证实了现行 FIGO 评分系统的可靠性。BANACH 等[11]在对 46 例低危 GTN 患者的研究后,认为初始 β-hCG>6 000 IU/L 时即应考虑首选 EMA-CO 方案;2018 NCCN 指南建议将 5~6 分列为中危组,因其高单药耐药率推荐首选多药化疗。本研究中低危患者的单药耐药率达 53.85%(7/13),我院对于存在高危因素的患者,初始治疗均采用多药化疗且未发生耐药,这反映出以 FIGO 预后评分建议低危患者进行单药化疗的确存在相对高耐药率的问题。尽管存在争议,FIGO 评分目前仍然是 GTN 诊断、预后评估的统一标准。

hCG 是由胎盘部位滋养层细胞分泌的一种糖蛋白激素,可反映 GTN 肿瘤细胞的消长及活跃性。本研究发现治疗前 hCG≥10 000 IU/L 者转阴时间明显高于 hCG<10 000 IU/L 者(71 d *vs* 43 d,*P*<0.05),相对于肿瘤大小、转移灶数目等同样反映肿瘤负荷的影像学指标,hCG 值检测更便捷,且更加灵敏。研究表明,至少需要 10^5 个滋养细胞工作 24 h 才能产生可检测的 1 IU hCG[9]。然而外周血 hCG 是一组不同分子的混合体,主要包括规则 hCG、高糖基化 hCG(hyperglycosylated hCG,hCG-H)、游离 β 亚单位 hCG(β-hCG)及垂体源性 hCG 等,其中 hCG-H 及 β-hCG 与恶性滋养细胞的增殖、侵袭转移能力相关[12]。目前我院的检测指标包括总 hCG 及 β-hCG,暂未进行包括 hCG-H 在内的其他类型检测,但总 hCG 及 β-hCG 变化趋势对于治疗效果已十分敏感,对监测随访有重要指导意义。在对疾病机制进行不断深入研究的同时,若临床工作及相应硬件措施能逐渐跟上最新研究的成果,同时考虑实用性、经济效益等多方面因素,更精准地进行患者管理应是未来医学发展的一个目标。

作为一种炎症指标,NLR 升高表明中性粒细胞相对增多而淋巴细胞相对减少,大量研究已明确前者具有促进肿瘤发展的作用,而后者体现了机体的抗肿瘤免疫效能[13]。本研究以 NLR 中位数 2.29 为分组依据,通过统计分析证实了 NLR 是影响 GTN 患者血 hCG 转阴时间的独立危险因素的假设,NLR≥2.29 者比 NLR<2.29 者平均 hCG 转阴时间延长 17 d。SECKIN 等[14]对 63 例卵巢良恶性肿瘤研究发现 NLR 对恶性卵巢肿瘤预测的最佳临界值为 2.47;GUZEL 等[15]在 GTN 与良性妊娠滋养细胞疾病患者之间比较,发现前者 NLR 明显高于后者[(6.43±4.31) *vs* (3.38±1.92),*P*<0.05]。中性粒细胞在不同环境中存在功能的转变[4, 16-17]。在恶性肿瘤中,中性粒细胞大致包括低密度中性粒细胞(low density neutrophil,LDNs)、高密度中性粒细胞(high density neutrophil,HDNs)、肿瘤相关的中性粒细胞(tumor-associated neutrophils,TANs)及多态核中性粒细胞骨髓类衍生的

抑制细胞(polymorphonucear myeloid derived suppressor cells,PMN-MDSCs),其中循环 HDNs、N1 表型 TANs 具有细胞毒性,抑制肿瘤发展;而 LDNs、N2 表型 TANs 及 PMN-MDSCs 具有亲肿瘤能力,促进肿瘤发展。由此可见,中性粒细胞具有抗肿瘤和亲肿瘤的双重能力。其抗肿瘤作用包括直接接触及产生各种酶类间接杀死肿瘤细胞、通过产生多种趋化因子等增强机体肿瘤免疫。其亲肿瘤作用包括产生炎症介质、形成中性粒细胞外陷阱、招募其他免疫细胞并转化其为亲肿瘤型、表达程序性细胞死亡受体-1(PD-1)的配体(PD-L1)抑制 T 细胞的功能等。PD-L1 在包括非小细胞肺癌、结肠直肠癌、肾细胞癌及黑色素瘤等多种实体肿瘤中均有表达,在人类胚胎组织也发现了 PD-L1 的强烈表达,其作用在于保护胚胎免受母体免疫系统的杀灭,从而维持妊娠。研究表明,GTN 中合体滋养细胞高表达 PD-L1,而中间滋养细胞肿瘤不表达,表明二者存在不同的逃避机体免疫监视的途径,这可能与侵袭性葡萄胎及绒癌与中间型滋养细胞肿瘤的不同生物学特性有关[18]。针对 PD-1/PDL-1 的免疫抑制剂的使用能够增强宿主抗肿瘤免疫,在治疗期间,NLR 中度下降的患者生存期最长,而 NLR 的显著下降或增加与生存率较短有关[13]。

从表 3 可以发现,初始 EMA-CO 治疗及 MTX 耐药者较初始 MTX 化疗敏感者 hCG 转阴时间明显延长,多药化疗对血 hCG 转阴时间的影响并非药物本身所致,而是反应病情的严重程度及耐药的情况。使用多药化疗往往是高预后评分、转移性肿瘤、病灶体积较大、转移灶较多的患者,提示肿瘤负荷大,体内肿瘤细胞的消亡需要更长时间,表现为更长的 hCG 转阴时间。

恶性肿瘤患者血液多处于高凝状态,这与肿瘤细胞释放组织因子诱导炎症反应、损伤血管内皮细胞及活化血小板等导致机体凝血纤溶系统障碍有关,血小板激活后可释放生长因子促血管生成、保护肿瘤细胞逃脱机体抗肿瘤免疫、促进肿瘤细胞黏附及稳定肿瘤基质等[19]。D-二聚体是交联纤维蛋白的降解产物,正常人血浆中 D-二聚体含量甚微。YU 等[20]发现,大于 60%的恶性肿瘤患者存在 D-二聚体的升高。但在本研究中仅 8.2%的患者血小板大于参考值,D-二聚体升高者仅占 36.0%,远低于文献报道数据,且多因素分析未发现两者与 hCG 转阴时间之间存在相关性,这可能与本研究纳入人数较少及平均年龄偏小有关。同时未发现两者及 NLR 与肿瘤分期存在相关性,这与研究发现的炎症及高凝状态促进肿瘤转移的结论不符,可能是因为 GTN 转移发生早,炎症及凝血障碍在其发生、发展中作用并不突出,MAGNUS 等[19]发现凝血系统的激活在晚期癌症更常见,由此本研究推测对于发展缓慢、体内持续时间较长的实体肿瘤类型,如宫颈癌、结直肠癌等,长时间的炎症刺激导致的凝血障碍对肿瘤的发展起着更显著的作用。

本研究得出距前次妊娠终止的时间≥7 个月是缩短 hCG 转阴时间的保护因素的结论,这与多数文献结论相反[21]。分析数据发现,纳入病例中距前次妊娠终止的时间≥7 个月者均首选 EMA-CO 方案化疗,且均未出现耐药,预后良好,对 EMA-CO 亚组进行相关性分析后未发现距前次妊娠终止的时间与 hCG 转阴时间之间存在相关性,这可能是由于治疗方式的单一性引起的偏差,为减小这一偏差需扩大样本量、进行多中心研究,纳入不同治疗方案的病例。

肿瘤分期与 hCG 转阴时间之间未发现相关性,与本院前期研究结果一致[22],可能与本研究纳入人群 98%均为Ⅲ期肺转移有关。不同于宫颈、子宫及卵巢等妇科常见恶性肿瘤,肺转移在 GTN 尤其是绒癌中是早期事件,转移发生早且多发,但肺转移在 FIGO 预后评分系统中不计分值,且足疗程而有效的化疗对肺转移灶效果显著,这与本研究结果一致,表明肺转移并不是影响 GTN 患者预后的重要因素。以往对于胸片结果阳性患者需进一步完善胸部 CT 以协助诊断,而 CT 定义的胸部微转移(直径<1 cm)与胸片定义的肺转移相比,并不影响治疗结果,也不应影响分期、评分及化疗方案的选择[3],通过阅读纳入研究患者的胸部 CT 影像,我们发现 90%以上患者肺部转移灶虽多发但最大径均<1 cm,由此可推测未发生出血、感染及呼吸道梗阻损害等并发症的微小肺转移灶对 GTN 患者预后并无显著影响。

本研究为回顾性研究,纳入病例为单一中心,样本量较少,可能导致结果偏倚,且无健康者和良性疾病对照,未初步探索 NLR 在 GTN 预后评估中的最佳截断值。随后需要大规模的、多中心的研究数据来验证结果的可靠性,初步确定一最佳截断值并纳入前瞻性的研究,扩大数据量探索 NLR、PLR 及 D-二聚体与 GTN 患者复发及耐药之间的关系,进一步深入探讨炎症在 GTN 中可能的作用机制。

综上所述,本研究通过分析 PLR、NLR、D-二聚体及临床因素与 GTN 患者血 hCG 转阴时间的关系,旨在探寻可能影响 GTN 患者预后的因素,结果显示高 FIGO 评分、治疗前 hCG 高水平、治疗前 NLR 升高及使用多药化疗是 GTN 患者血 hCG 转阴时间延长的独立危险因素,在恶性肿瘤领域再次验证炎症指标 NLR 的价值,作为一项方便、实用且经济的实验室指标,NLR 对临床工作可能具有更多潜在价值。

参考文献:

[1] AZNAB M, NANKALI A, DAEICHIN S. Determination of clinical process and response rate to treatment in patients with gestational trophoblastic neoplasia (GTN) with low and high risk and evaluation of their first pregnancy outcome[J]. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res, 2018, 12(4): 291-297.

[2] BATTI R, MOKRANI A, RACHDI H, *et al*. Gestational trophoblastic neoplasia: experience at Salah Azaiez Institute [J]. Pan Afr Med J, 2019, 33: 121. DOI:10.11604/pamj.2019.33.121.13897.

[3] BRAGA A, MORA P, DE MELO A C, *et al*. Challenges in the diagnosis and treatment of gestational trophoblastic neoplasia worldwide[J]. World J Clin Oncol, 2019, 10(2): 28-37. DOI:10.5306/wjco.v10.i2.28.

[4] WU L, SAXENA S, SINGH R K. Neutrophils in the tumor microenvironment[J]. Adv Exp Med Biol,2020,1224:1-20. DOI: 10.1007/978-3-030-35723-8_1.

[5] LI Z, HONG N, ROBERTSON M, *et al*. Preoperative red cell distribution width and neutrophil-to-lymphocyte ratio predict survival in patients with epithelial ovarian cancer[J]. Sci Rep, 2017, 7: 43001. DOI:10.1038/srep43001.

[6] VAHID DASTJERDI M, AHMARI S, ALIPOUR S, *et al*. The comparison of plasma D-dimer levels in benign and malignant tumors of cervix, ovary and uterus [J]. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res, 2015, 9(3): 107-111.

[7] YANG L, DONG H, LI Z, *et al*. Correlation between circulating tumor cells and D-D and platelet in patients with pulmonary malignancies [J]. Oncol Lett, 2018, 15(2): 2169-2172. DOI:10.3892/ol.2017.7595.

[8] XU L, HE F, WANG H, *et al*. A high plasma D-dimer level predicts poor prognosis in gynecological tumors in East Asia area: a systematic review and meta-analysis[J]. Oncotarget, 2017, 8(31): 51551-51558. DOI:10.18632/oncotarget.17936.

[9] SOPER J T. Gestational trophoblastic disease: current evaluation and management[J]. Obstet Gynecol, 2021, 137(2): 355-370. DOI:10.1097/aog.0000000000004240.

[10] SUPRASERT P, SIRIAREE S, MANOPUNYA M. Outcomes of metastatic gestational trophoblastic neoplasia: fourteen year experience from a northern Thailand tertiary care center[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2016, 17(3): 1357-1362. DOI:10.7314/apjcp.2016.17.3.1357.

[11] BANACH P, ZABOROWSKI M P, IZYCKA N, *et al*. The value of an initial drop in human Chorionic gonadotropin levels in predicting a response to methotrexate in women with low-risk gestational trophoblastic neoplasia [J]. Ginekologia Polska, 2019, 90(3): 141-147. DOI:10.5603/GP.2019.0025.

[12] IBETO L, ANTONOPOULOS A, GRASSI P, *et al*. Insights into the hyperglycosylation of human chorionic gonadotropin revealed by glycomics analysis[J]. PLoS ONE, 2020, 15(2): e0228507. DOI:10.1371/journal.pone.0228507.

[13] LI M, SPAKOWICZ D, BURKART J, *et al*. Change in neutrophil to lymphocyte ratio during immunotherapy treatment is a non-linear predictor of patient outcomes in advanced cancers[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2019, 145(10): 2541-2546. DOI:10.1007/s00432-019-02982-4.

[14] SECKIN K D, KARSLı M F, YUCEL B, *et al*. The utility of tumor markers and neutrophil lymphocyte ratio in patients with an intraoperative diagnosis of mucinous borderline ovarian tumor [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2016, 196: 60-63. DOI:10.1016/j.ejogrb.2015.10.025.

[15] GUZEL A I, KOKANALI M K, ERKILINC S, *et al*. Predictive role of the neutrophil lymphocyte ratio for invasion with gestational trophoblastic disease [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(10): 4203-4206. DOI:10.7314/apjcp.2014.15.10.4203.

[16] SHAUL M E, FRIDLENDER Z G. Cancer-related circulating and tumor-associated neutrophils-subtypes, sources and function[J]. Febs J, 2018, 285(23): 4316-4342. DOI:10.1111/febs.14524.

[17] MUKAIDA N, SASAKI S I, BABA T. Two-faced roles of tumor-associated neutrophils in cancer development and progression[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(10): 3457. DOI: 10.3390/ijms21103457.

[18] VERAS E, KURMAN R J, WANG T L, *et al*. PD-L1 expression in human placentas and gestational trophoblastic diseases[J]. Int J Gynecol Pathol, 2017, 36(2): 146-153. DOI:10.1097/pgp.0000000000000305.

[19] MAGNUS N, GARNIER D, MEEHAN B, *et al*. Tissue factor expression provokes escape from tumor dormancy and leads to genomic alterations[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(9): 3544-3549. DOI: 10.1073/pnas.1314118111.

[20] YU J, LI D, LEI D, *et al*. Tumor-specific D-dimer concentration ranges and influencing factors: a cross-sectional study[J]. PLoS ONE, 2016, 11(11): e0165390. DOI:10.1371/journal.pone.0165390.

[21] 朱烨, 周璘, 雷月, 等. 低危型妊娠滋养细胞肿瘤血β-HCG下降时间的影响因素分析[J]. 实用妇产科杂志, 2016,32(11):834-838.
ZHU Y,ZHOU L,LEI Y,*et al*. Prognostic factors associated with HCG regression time in postmolar gestational trophoblastic neoplasia patients[J]. J Prac Obste Gynecol, 2016, 32(11): 834-838.

[22] 胡静. 妊娠滋养细胞肿瘤血hCG转阴时间的相关因素分析[D]. 重庆:重庆医科大学, 2020.
HU J. Clinical factors associated with time to HCG remission in patients with gestational trophoblastic neoplasia [D]. Chongqing: Chongqing Medical University,2020.

(收稿:2021-06-03;修回:2021-07-15)

(编辑 王 红)