

# 人绒毛膜促性腺激素的特性及其临床应用

赵峻 向阳

人绒毛膜促性腺激素(hCG)是糖蛋白激素家族中的一员,一旦妊娠后绒毛生成,即可在血循环中检测到。hCG 在正常与异常妊娠期有一定的分泌规律,滋养细胞的数量和活力与 hCG 的分泌密切相关,因此,血清 hCG 测定能够在临床上诊断早孕、异位妊娠、先兆流产、葡萄胎及妊娠滋养细胞肿瘤(GTN)等,并在治疗中和治疗后的随访中成为重要监测指标。本文就 hCG 的结构、功能及其临床应用进行综述。

## 一、hCG 的基本结构及检测方法

通常所说的 hCG 为整分子 hCG,其相对分子质量约为 37 500,由  $\alpha$  和  $\beta$  亚单位通过非共价键结合而成。其中, $\alpha$  亚单位为非特异性的,所有的糖蛋白激素均相同,其相对分子质量为 14 000,由 92 个氨基酸组成,在第 52 和 78 位氨基酸的残基上有两个通过 N 键连接的寡糖侧链,分别为双分支型和单分支型; $\beta$  亚单位具有激素特异性,其相对分子质量为 23 500,由 145 个氨基酸组成,在第 13 和 30 位氨基酸的残基上也含有两个通过 N 键连接的寡糖侧链,均为双分支型。此外,在 C 末端残基第 122 ~ 145 位上还有 4 个通过 O 键连接的寡糖侧链,大多为三糖分子或四糖分子<sup>[1]</sup>。

在人类的血液和尿液中,hCG 以各种不同的形式存在。血清中存在的 hCG 相关分子包括:整分子 hCG、高糖化 hCG (hyperglycosylated hCG, hCG-H)、缺刻 hCG、缺刻 hCG-H、 $\beta$  亚单位羧基端缺失的 hCG、游离  $\alpha$  亚单位、游离  $\beta$  亚单位、羧基端缺失的游离  $\beta$  亚单位、高糖化游离  $\beta$  亚单位和缺刻游离  $\beta$  亚单位;尿液中除上述血液中存在的之外还有  $\beta$  核心片段<sup>[2]</sup>。

目前,有多种实验方法可以检测 hCG 及其相关分子,主要有放射免疫测定法和非放射性测定法<sup>[3]</sup>。后者的特异性更强,但是由于对整分子 hCG 的选择性,导致肿瘤源性的游离亚单位被忽略,因而在临床上容易造成一些疾病的漏诊。一项多中心研究<sup>[2]</sup>发现,目前所用的 40 多种测定 hCG 的方法中仅有两种可以发现所有的 hCG 相关分子,即美国 DPC 公司的 Immulite 或 Immulite 2000 试剂盒和放射免疫测定法,而后者有假阳性存在,因此认为,美国 DPC 公司的 Immulite 或 Immulite 2000 试剂盒是目前用于滋养细胞疾病(GTD)患者病情监测最精确的方法。

## 二、hCG 及其亚单位的功能

### 1. 整分子 hCG:整分子 hCG 通过其受体发挥作用,主要

作者单位:100730 中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院妇产科

通信作者:向阳,Email:xiangyang65@gmail.com

万方数据

功能是在早孕期维持妊娠,也是早孕期监测妊娠是否正常的主要指标。然而,有研究<sup>[4]</sup>发现,在早孕期,整分子 hCG 的变异很大,这常常会影响妊娠试验的结果,可能会影响倍增时间的可信度,因此提倡同时检测几种 hCG 亚型可能会使结果更加可靠。

2.  $\alpha$ -hCG:缺乏 hCG 活性,子宫内膜细胞能诱导 hCG 分解为  $\alpha$  亚单位,与孕激素共同作用,可以介导子宫内膜细胞的蜕膜化; $\alpha$ -hCG 还可以刺激蜕膜细胞产生胎盘泌乳素<sup>[1]</sup>。

3.  $\beta$ -hCG:也缺乏 hCG 活性,但却具有促进细胞生长的活性。其机理尚不甚明了,可能是  $\beta$ -hCG 的结构与转化生长因子  $\beta$ 、血小板来源的生长因子  $\beta$ 、神经生长因子相似有关<sup>[5]</sup>。Behtash 等<sup>[6]</sup>将  $\beta$ -hCG 用于葡萄胎清宫术后的监测,结果发现,通过建立正常  $\beta$ -hCG 的回归曲线,可以早在葡萄胎清除后(2.29  $\pm$  0.19)周时发现持续性 GTD,比通常使用  $\beta$ -hCG 平台或升高的方法[为(4.21  $\pm$  0.33)周]诊断更早,两者比较,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

王小平等<sup>[7]</sup>应用化学发光法对 GTD 患者及正常妊娠妇女血清中的整分子 hCG、总  $\beta$ -hCG 及游离  $\beta$ -hCG 进行了检测,结果表明,游离  $\beta$ -hCG 水平明显高于正常妊娠组,游离  $\beta$ -hCG/hCG 的比值在正常妊娠、葡萄胎及 GTN 中呈上升趋势,且绒毛膜癌患者又高于侵蚀性葡萄胎患者。因此认为,游离  $\beta$ -hCG 可以作为判断妊娠是否正常的辅助指标;游离  $\beta$ -hCG/hCG 的比值有助于判断 GTN 的恶性程度。由于胎盘部位滋养细胞肿瘤(PSTT)和某些非滋养细胞肿瘤(nGTN)均可以产生持续低水平的 hCG,有研究<sup>[8]</sup>分别测定并计算 PSTT、nGTN、GTN 和静止期 GTD 患者血清游离  $\beta$ -hCG 占总 hCG 的百分比,结果发现,PSTT 和 nGTN 患者血清中游离  $\beta$ -hCG 占总 hCG 的百分比比较高,以  $> 35\%$  为切点可以将 PSTT、nGTN 与 GTN、静止期 GTD 区分开来,而以  $> 80\%$  为切点则可以鉴别 PSTT 和 nGTN。

4. 缺刻 hCG:是指当整分子 hCG 或游离  $\beta$ -hCG 降解后,在  $\beta$  链的第 43 ~ 49 的某一位点间(通常在第 47 和 48 位点间,少数在第 43 和 44 位点间或第 44 和 45 位点间)出现缺口,产生了缺刻 hCG 和缺刻游离  $\beta$ -hCG。

Kohorn 和 Cole<sup>[9]</sup>通过对各型 GTD(包括葡萄胎和 GTN)患者治疗过程中的血样进行连续检测发现,开始时,整分子 hCG 占总 hCG 的百分比为 83.5%,而缺刻 hCG 占总 hCG 百分比为 16.5%,随着 GTD 的消退,缺刻 hCG 占总 hCG 的百分比逐渐增加,而整分子 hCG 占总 hCG 的百分比逐渐下降,当各种原因导致 GTD 完全消退(如葡萄胎清宫术后、GTN 化疗后)、总 hCG 下降后,这两种 hCG 占总 hCG 的百分比完全

颠倒过来。提示,缺刻 hCG 与整分子 hCG 占总 hCG 的百分比可以作为监测 GTD 病情发展的可靠指标之一。

### 三、临床上 hCG 表达的几种特殊类型

1. 持续性低水平 hCG: 近年来,许多文献都提到了持续性低水平 hCG 的问题。临床医师常常把单纯的血清 hCG 水平升高看作是妊娠、GTD 或 GTN 复发,即使除了 hCG 水平升高以外没有任何临床证据支持该诊断。许多妇女因此被怀疑为恶性肿瘤而接受了化疗或子宫切除术,而事实证明这些治疗都是不必要的、无效的,这似乎是目前全球各个 GTD 中心均面临的尴尬局面。据 Zavadi 等<sup>[10]</sup> 分析发现,持续性低水平 hCG 综合征(syndrome of persistent low levels of hCG, S-PLL)可以分为以下 4 种情况:(1)假阳性 S-PLL:由假阳性 hCG 引起,常由异源性抗体所致;(2)垂体性 S-PLL:主要见于围绝经期和绝经后的妇女;(3)静止期 S-PLL:为滋养细胞起源,见于有 GTD 病史的患者;(4)不明确的 S-PLL:无 GTD 病史,但过去有过生理性或病理性妊娠史。前两种情况显然对治疗不会有反应;后两种情况可能均为滋养细胞起源,其病理学基础是持续性滋养细胞的侵袭,常被诊断为 GTD 并给予不必要的化疗和手术,S-PLL 发展为 GTN 的可能性尚不明确,可能为 7%~25%,因此仍应该对其按照 GTN 进行随访,而不是给予过度治疗。

2. 假阳性 hCG: 又称为错觉 hCG(phantom hCG),这一概念最早由 Cole<sup>[11]</sup> 提出,是一种存在于血清中的干扰 hCG 免疫测定的物质。已知有两种原因可以引起错觉 hCG:模拟 hCG 结构的蛋白水解酶和嗜异染抗体。然而目前所用的 hCG 放射免疫测定法基本上不会检测到蛋白水解酶,因此,错觉 hCG 主要是由嗜异染抗体所致。当患者暴露于各种其他物种的血液、组织等抗原后在体内则可形成嗜异染抗体,它可以在没有 hCG 存在的情况下桥接两个 hCG 抗体(捕获抗体和示踪抗体)而使检测结果呈持续性的假阳性。错觉 hCG 的发生率不明确,但据文献<sup>[12]</sup> 报道,在健康人群中嗜异染抗体的阳性率约为 3.4%。幸运的是,嗜异染抗体是一种 IgG,它不能以具有干扰性的原型形式从尿液中排泄,因此不会影响尿液中 hCG 的检测结果,可见,在鉴别错觉 hCG 时尿液检测显得尤为重要。此外,有学者通过嗜异染抗体阻滞试剂盒中和患者血清中的嗜异染抗体后再进行检测,也可以有效地消除其干扰而预防出现假阳性 hCG 的结果<sup>[13]</sup>。

由于 hCG 在滋养细胞中具有较高的敏感度和特异度,当血清 hCG 升高而宫内未见到妊娠物或在妊娠物排出后而血清 hCG 水平仍不下降时,临床易于诊断为异位妊娠或 GTN,而且 GTN 是不需要组织病理学诊断就可以给予化疗的恶性肿瘤之一,因此常常导致患者接受了不必要的手术或化疗。Olsen 等<sup>[14]</sup> 提出,当血清 hCG 检测结果提示有 GTD 或异位妊娠的可能,但与临床病史或其他检查结果不符时,应在进行化疗或手术前行尿液 hCG 检测,以排除错觉 hCG 的可能,否则可能会使患者接受不必要的过度治疗。有些后来被证实为错觉 hCG 的患者在接受手术或化疗后可以观察到短暂的 hCG 水平下降<sup>[15]</sup>,从而误导临床医师的判断。这

可能是由于施予患者的治疗削弱了其免疫系统而使体内的嗜异染抗体水平下降所致。

由此可以看出,虽然在大多数情况下血清 hCG 的检测结果极为可靠,但仍存在一些缺陷,错觉 hCG 的问题应当引起临床医师的足够重视。当怀疑为错觉 hCG 时,应当同时行尿液 hCG 检测,如果尿液结果为阴性,则为错觉 hCG。

3. hCG-H: 是过度糖基化的 hCG 的变异体,整分子 hCG 由分化良好的合体滋养细胞产生,而 hCG-H 则由细胞滋养细胞产生<sup>[16]</sup>。hCG-H 通过自分泌作用促进滋养细胞的侵袭和恶变,是恶性或侵袭性滋养细胞疾病的绝对标志物,并能用于鉴别活动期和静止期疾病、评估化疗的必要性。

Cole 等<sup>[17]</sup> 通过对妊娠、绒毛膜癌和睾丸癌患者的 hCG-H 测定发现,hCG-H 的功能与 hCG 完全不同,它无论在体内还是在体外都有促进侵袭的作用,此外,通过给予 hCG-H 的特异性抗体,可以完全阻断这种侵袭性和促肿瘤形成作用。因此认为,hCG-H 作为一种细胞因子样的分子,在妊娠、绒毛膜癌和睾丸癌的植入、侵袭中起重要的调节作用。在另一项研究中,他们分别测定 GTN 和静止期 GTD 患者的常规 hCG 和 hCG-H,结果发现,两组患者在常规 hCG 检测中的差别无统计学意义,而 hCG-H 与总 hCG 的比值在 GTN 组明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )<sup>[18]</sup>。说明,hCG-H 与总 hCG 的比值可用于鉴别 GTD 有无活性,并提出可以将 hCG-H 与总 hCG 的比值作为诊断早期 GTD 的指标。

hCG-H 的测定是区分活动期病变和非活动期病变的理想方法,同时在发现疾病复发和持续性 GTD 方面也比常规 hCG 测定更为敏感。因此,Khanlian 和 Cole<sup>[19]</sup> 提出,对于持续性低水平 hCG( $< 1000$  IU/L)的妇女,在排除了错觉 hCG、并且缺乏任何影像学上肿瘤的证据时,应该在开始化疗或手术前测定 hCG-H 以评估其是否需要进一步的治疗。

### 参 考 文 献

- [1] Stenman UH, Tiitinen A, Alifan H, et al. The classification, functions and clinical use of different isoforms of HCG. Hum Reprod Update, 2006, 12:769-784.
- [2] Cole LA, Sutton JM. Selecting an appropriate hCG test for managing gestational trophoblastic disease and cancer. J Reprod Med, 2004, 49:545-553.
- [3] Seki K, Matsui H, Sekiya S. Advances in the clinical laboratory detection of gestational trophoblastic disease. Clin Chim Acta, 2004, 349:1-13.
- [4] McChesney R, Wilcox AJ, O'Connor JF, et al. Intact HCG, free HCG beta subunit and HCG beta core fragment: longitudinal patterns in urine during early pregnancy. Hum Reprod, 2005, 20: 928-935.
- [5] Butler SA, Iles RK. The free monomeric beta subunit of human chorionic gonadotrophin (hCG beta) and the recently identified homodimeric beta-beta subunit (hCG beta beta) both have autocrine growth effects. Tumour Biol, 2004, 25:18-23.
- [6] Behtash N, Ghaemmaghami F, Honar H, et al. Is normal beta-hCG regression curve helpful in the diagnosis of persistent trophoblastic disease? Int J Gynecol Cancer, 2004, 14:980-983.
- [7] 王小平,向阳,张德永,等. 化学发光法测定绒毛膜促性腺激素游离  $\beta$  亚单位对滋养细胞疾病的诊断价值. 中国实用妇科与产科杂志,2001,17:660-662.

- [8] Cole LA, Khanlian SA, Muller CY, et al. Gestational trophoblastic diseases; 3. Human chorionic gonadotropin-free beta-subunit, a reliable marker of placental site trophoblastic tumors. *Gynecol Oncol*, 2006, 102:160-164.
- [9] Kohorn EI, Cole L. Nicked human chorionic gonadotropin in trophoblastic disease. *Int J Gynecol Cancer*, 2000, 10:330-335.
- [10] Zavadil M, Feyereis J, Safur P, et al. Syndrome of persistent low levels of human chorionic gonadotropin (hCG). *Ceska Gynekol*, 2006, 71:136-142.
- [11] Cole LA. Phantom hCG and phantom choriocarcinoma. *Gynecol Oncol*, 1998, 71:325-329.
- [12] Ward G, McKinnon L, Badrick T, et al. Heterophilic antibodies remain a problem for the immunoassay laboratory. *Am J Clin Pathol*, 1997, 108:417-421.
- [13] Esfandiari N, Goldberg JM. Heterophile antibody blocking agent to confirm false positive serum human chorionic gonadotropin assay. *Obstet Gynecol*, 2003, 101:1144-1146.
- [14] Olsen TG, Hubert PR, Nycum LR. Falsely elevated human chorionic gonadotropin leading to unnecessary therapy. *Obstet Gynecol*, 2001, 98:843-845.
- [15] Cole LA, Butler S. Detection of hCG in trophoblastic disease. The USA hCG reference service experience. *J Reprod Med*, 2002, 47:433-444.
- [16] Cole LA, Khanlian SA. Hyperglycosylated hCG; a variant with separate biological functions to regular hCG. *Mol Cell Endocrinol*, 2007, 260:228-236.
- [17] Cole LA, Khanlian SA, Riley JM, et al. Hyperglycosylated hCG in gestational implantation and in choriocarcinoma and testicular germ cell malignancy tumorigenesis. *J Reprod Med*, 2006, 51:919-929.
- [18] 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.
- [19] Khanlian SA, Cole LA. Management of gestational trophoblastic disease and other cases with low serum levels of human chorionic gonadotropin. *J Reprod Med*, 2006, 51:812-818.

(收稿日期:2007-06-04)

(本文编辑:姚红萍)

## · 会议征文 ·

## 妇产科围手术期并发症的防治学术研讨会征文通知

手术是妇产科疾病最重要的治疗方法之一。随着科学的发展和医学模式的转变,很多新的手术方式不断应用于临床,规范化、人性化、微创化是妇产科手术的发展趋势。对妇产科围手术期并发症的预防及治疗是提高妇产科手术质量的重要内容之一。为了加强对妇产科围手术期并发症防治的认识,《中华妇产科杂志》编委会将于 2008 年 10 月在郑州召开“妇产科围手术期并发症的防治学术研讨会”,会议将邀请全国著名专家现场授课,介绍防治手术并发症的研究进展及经验,并以互动方式进行讨论,欢迎同道们踊跃投稿、参会。

1. 征文内容:(1)手术指征的掌握与术后并发症;(2)影响围手术期并发症发生的相关因素;(3)腹部手术并发症的处理;(4)腹腔镜手术并发症的处理;(5)阴式手术并发症的处理;(6)围手术期抗生素的应用;(7)围手术期血栓性疾病

的防治;(8)外科手术部位感染(SSI)的防治等内容。

2. 征文要求:(1)论文全文(限 5000 字以内)及摘要(限 800 字以内)各 1 份,并附软盘(或直接发 Email),摘要应包括研究目的、材料与方法、结果、结论 4 个部分。(2)论文请按题目、作者姓名、单位地址、邮政编码、正文的顺序书写。(3)已在全国性杂志发表及全国性学术会议交流的文章也可投稿,但需注明杂志或会议的名称。

3. 截稿日期:2008 年 8 月 31 日,以当地邮戳为准。来稿寄至:北京东四西大街 42 号中华妇产科杂志编辑部(邮政编码:100710)姚红萍收;也可直接进行网上投稿,Email: yaohp@cma.org.cn。投稿时请注明“妇产科围手术期会”字样。联系人:姚红萍(电话:010-85158214)或赵晓雯(010-85158213)。本次会议将颁发国家级继续医学教育学分,对会议来稿将择优在本刊发表。

## · 启事 ·

## 2008 年中华医学会系列杂志优惠征订启事

中华医学会系列杂志中由中华医学会总会编辑出版的 20 种杂志,2008 年对直接订户继续实行九折优惠订阅。订户方式:(1)邮局订阅;(2)网上在线支付订阅。

邮政汇款地址:北京东四邮局 100010-58 信箱,邮政编码:100010,收款人:市场营销部。请在汇款单附言栏中注明所订杂志名称、年、册数。如订品种较多,汇款后请将杂志订户凭证,邮寄或传真到市场营销部。

网上订阅请登录中华医学网 <http://www.medline.org.cn>,点击在线订阅,通过网上支付的形式完成订阅。

万方数据

地址:北京东四西大街 42 号 117 房间中华医学会杂志社市场营销部,电话:0086-10-85158339, 85158298, 85158299, 传真:0086-10-85158391。我们在收到汇款后邮寄发票并按期寄送杂志。杂志为平寄,免收邮寄费。如需挂号,每册另收 3.00 元。温馨提示:优惠订阅只限订阅全年的订户。由中华医学会主办,委托外单位出版的其他中华医学会系列杂志的订阅办法,请向该杂志编辑部咨询办理,联系方式请见该杂志版权页。