

宋鸿钊

滋养细胞肿瘤学

(第3版)

主编 向 阳

Song Hongzhao's
Trophoblastic Neoplasia



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

宋 鸿 钊

滋养细胞肿瘤学

(第 3 版)

Song Hongzhao's Trophoblastic Neoplasia

主 编 向 阳

副主编 万希润 冯凤芝

主 审 杨秀玉

编 委 (按姓氏汉语拼音排序)

蔡树模 冯凤芝 郭丽娜 石一复
万希润 向 阳 杨秀玉 张雅贤

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目 (CIP) 数据

宋鸿钊滋养细胞肿瘤学 / 向阳主编. —3 版.

—北京: 人民卫生出版社, 2011.3

ISBN 978-7-117-13938-0

I. ①宋… II. ①向… III. ①绒毛膜瘤—研究

IV. ①R737.33

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 016763 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

宋鸿钊滋养细胞肿瘤学

(第 3 版)

主 编: 向 阳

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 北京汇林印务有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 889×1194 1/16 印张: 22

字 数: 697 千字

版 次: 1981 年 12 月第 1 版 2011 年 3 月第 3 版第 3 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-13938-0/R·13939

定 价: 125.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

编者

编委

(按姓氏汉语拼音排序)

蔡树模 复旦大学附属肿瘤医院
曹冬焱 北京协和医院
曹 杨 北京协和医院
冯凤芝 北京协和医院
耿 硕 北京协和医院
顾 宇 北京协和医院
郭丽娜 北京协和医院
韩 冰 苏州大学附属第一医院
侯进琳 北京协和医院
焦澜舟 大连市妇产医院
李 颖 北京协和医院
刘绍金 北京协和医院
全美盈 北京协和医院

任 彤 北京协和医院
沈晓燕 北京协和医院
石一复 浙江大学医学院附属妇产科医院
万希润 北京协和医院
吴 郁 北京大学第三医院
向 阳 北京协和医院
杨隽钧 北京协和医院
杨秀玉 北京协和医院
张德永 北京协和医院
张 浩 北京协和医院
张雅贤 香港大学玛丽医院
赵 峻 北京协和医院
周 莹 北京协和医院



宋鸿钊(1915.8.13—2000.2.17),江苏省苏州人。1938年毕业于东吴大学,获理学士;1943年毕业于北京协和医学院,获医学博士学位。1944~1948年先后在上海红十字会医院、上海孙克基妇产科医院及苏州医院任住院医师、主治医师;1948年以后在北京协和医院先后任妇产科总住院医师、讲师、副教授和教授、博士生导师。宋鸿钊教授是著名的妇产科学家、肿瘤学学家,中国工程院院士,英国皇家妇产科学院院士,国际滋养细胞肿瘤学会执行委员。宋鸿钊教授曾长期担任中华医学会妇产科学会主任委员、中华妇产科杂志总编辑,并兼任国内外多所大学的名誉教授及客座教授。曾担任全国政协第六届委员,第七届、第八届常委及医疗卫生体育专题委员会副主任。

宋鸿钊教授是闻名国内外的医学家,他在妇产科学领域的诸多方面卓有建树,特别是在滋养细胞肿瘤的诊治研究方面成绩卓著,并因此获得了国家科学技术进步一等奖、卫生部科研成果一等奖、陈嘉庚首届医学奖及“何梁何利”科技进步奖等。曾荣获全国及北京市“五一劳动奖章”和先进工作者称号。

日前，向阳大夫找我谈，拟将《滋养细胞肿瘤的诊断和治疗》更名为《宋鸿钊滋养细胞肿瘤学》，令人不胜欣喜，击节赞赏！

这使我们再一次联想《William's 产科学》、《Bonney's 妇科手术学》、《Telinde's 妇科学术学》，特别是《林巧稚妇科肿瘤学》。这些巨著，像里程碑一样记录着妇产科学的发展历程，像灯塔一样照耀着我们前进的航向，像纪念碑一样，让我们永远缅怀与铭记大师们的名字和功绩。

江河东去，逝者如斯。《宋鸿钊滋养细胞肿瘤学》的付梓，出版是喜事、是幸事、是大事，惹人生出无尽的思念、激越的情怀和坚固的信心与力量。

不仅在妇科肿瘤，甚至在所有人类肿瘤中，第一个可以被称之为攻克或根治的是滋养细胞肿瘤。所以有质疑之言：“绒癌治不好，治好的不是绒癌”。而事实却应验了另一句话：“这是上帝给人的第一个癌瘤，又是可以治好的第一个癌瘤”。滋养细胞肿瘤诊治的成功，砸断了勒杀人类生命锁链的重要一环。在这其中，宋大夫贡献卓著，是国际最顶级的滋养细胞肿瘤专家和先驱。

宋大夫关于滋养细胞肿瘤诊治研究给我们重要的启示之一是重视临床观察和临床总结。宋大夫的观察细微到病人不经意的拿不住筷子（脑转移之兆）；各种妊娠及终止后的 hCG 变化规律，化疗引起的白细胞及血小板消长曲线；5-氟尿嘧啶静脉灌注的滴数和时间……等等，让我至今领教受益的不仅是诊治技术本身，还有思维方法和科学精神。现今，科学技术有了飞速的发展，有力地推动了医疗诊治进步。但临床医生的实践和经验仍然是非常重要的，详细的病史询问，全面的物理学检查，认真的临床诊治观察，仍然是基本的、第一位的。“离床医生不是好医生”！正确的认识和应用新的技术检查和实验结果，完善实验室与临床的转化，才能够真正提高临床与科研的水平和价值。正像宋大夫身体力行并谆谆教诲的那样。

本书的出版也展示了对滋养细胞肿瘤的研究进步和人才培养及队伍建设的发展，无论从基础到临床，从北京协和医院妇产科到国内著名医院的专家，有各学科、各医院的良好合作，使这部巨著更全面、深入，更有权威性。一批中青年学者应运而生，体现了宋大夫等开创的事业后继有人、兴旺发达。因此，冠名著书又赋予了我们更神圣的责任——把学科发展好，把论著撰写好，把年轻人培养好。面对宋大夫及前辈，面对读者及后人，可以无悔，可以自豪。

每年春天，我们都会到福田公墓凭吊宋大夫，寄托哀思、缅怀先贤、激励后辈。二〇〇四年我们曾把第2版《滋养细胞肿瘤的诊断和治疗》送到了宋老的墓碑前。我们也期望这部新作能在明年春天如愿奉上，还有离他不远的吴葆桢、王元萼二位教授，也得以分享与慰藉。是时，我们该默然喜泣，而不是唏嘘太息……。

郎景和

2010年10月

滋养细胞肿瘤是一类特殊组织学类型的妇科恶性肿瘤。在发现有效治疗方法之前该病死亡率很高,尤其是绒毛膜癌患者,患者一旦发病,如得不到有效治疗,多数在半年之内死亡。北京协和医院宋鸿钊院士自20世纪50年代开始,领导研究小组对该肿瘤的发生发展及诊断与治疗进行了潜心研究,并取得了巨大成功。首创了大剂量5-FU等化学药物治疗绒癌,取得了突破性治疗效果,初治病人死亡率由过去的90%以上下降至15%以下;自1959年开始研究单纯药物治疗的同时,不按常规切除原发灶存在的子宫,以保留患者的生育机能,获得成功,病愈后所生子女及子女再生育均正常,遗传学研究亦未发现异常;研究绒癌肺转移,阐述了X线胸片表现和内在病变的关系,提高了早期病变诊断准确率;研究绒癌脑转移,首次阐明病变发展过程,提出了早期临床诊断和有效治疗方法,大幅度降低了死亡率;提出了绒癌临床分期方法,被WHO定为统一临床分期法,FIGO对此分期法虽有修改,但框架仍保留;组织了全国性葡萄胎发病率调查,首次查明了我国人群发生率。以上研究成果不仅为绒癌这一高度恶性癌症提供了一个有效治疗的方法,挽救了大量患者的生命,更重要的是在药物治疗癌症史上树立了第一个成功的先例,促进了药物治疗癌症的发展。为此,该成果曾获得1978年国家科学大会集体成果奖;1981年卫生部科研成果一等奖;1985年国家科学技术进步一等奖。

通过多年丰富临床经验的总结与潜心的科学研究,宋鸿钊院士、吴葆桢教授、唐敏一教授和王元萼教授于1981年编写了《滋养细胞肿瘤的诊断和治疗》一书,该书的出版深受广大妇产科医师的欢迎,对临床实践工作具有重要的指导与参考价值,并获得过国家优秀医学图书奖。正当宋鸿钊院士准备重新修订该书时,这位一代宗师、医界泰斗不幸于2000年2月17日上午8时36分去世。为完成宋老的心愿,满足妇产科同道诊治滋养细胞肿瘤所需,我们于2004年编写了《滋养细胞肿瘤的诊断和治疗》的第2版。为缅怀宋鸿钊院士,并希冀将恩师兢兢业业的工作精神以及谆谆教诲贯穿于日常的医疗、教学和科研中,宋鸿钊院士的学生和同事们一直在对该疾病的临床与基础问题进行更深入研究,复习国内外最新文献,不断积累了大量的病例资料,完成了该书的第3版修订,并将《滋养细胞肿瘤的诊断和治疗》更名为《宋鸿钊滋养细胞肿瘤学》。

本书涵盖了我们在临床工作中所发现、诊断、治疗以及处理过的多种妊娠滋养细胞疾病,与《滋养细胞肿瘤的诊断和治疗》版本一样,本书的宗旨也在于为广大读者提供滋养细胞肿瘤领域一个全面的概述。所有的章节都进行了彻底的修订,并对其中的信息和参考文献进行了更新。对于滋养细胞肿瘤而言,由于临床病史、影像学检查以及血生化指标的测定是能够恰当诊断和治疗疾病所必需的,所以书中提供了适当的影像学检查图片以及血生化指标的变化规律,用以辅助临床医生进行诊断和分析。另外,尽管滋养细胞肿瘤是一个不需要组织病理学诊断就可以明确诊断的疾病,但由于该肿瘤并不多见,有时仅通过临床特点会导致误诊误治,此时仍需要组织病理学的确定诊断,所以本书对滋养细胞肿瘤的病理学也进行了着重描述,并提供了大量的临床彩色图片及其相应的组织病理学图片。同时,我们也特别注意使插图和照片更加易于理解,资料丰富。

《宋鸿钊滋养细胞肿瘤学》在《滋养细胞肿瘤的诊断和治疗》第1版与第2版的基础上,结合近几年来飞跃发展的科学技术,对滋养细胞肿瘤的发生、发展、诊断、治疗和预后估计等还增添了不少新的知识与新的内容。例如,对于依据临床特点仍难以明确诊断的患者,先进行内窥镜检查以取得组织病理学证据

后再进行相应治疗的正确认识,以避免非滋养细胞肿瘤患者接受不必要的化疗。增添了持续性低水平hCG和良性中间型滋养细胞疾病章节,避免对有些患者进行不必要的手术和化疗。随着助孕技术的飞速发展,与之有关的滋养细胞疾病的发生情况也相继引起人们的关注,所以本书也增添了辅助生育技术后的滋养细胞疾病一章。对血生化指标获得缓解后肺内转移瘤仍持续存在临床病例资料的总结分析,给停止治疗时不再考虑影像学检查提供了根据。在当今这个越来越注重生存质量的年代,本书增添了有关滋养细胞肿瘤治疗后有关生活质量、生育功能治疗及妊娠结局的相应章节。由于中国人口众多、地域广阔、各地医疗水平相差悬殊,滋养细胞肿瘤的治疗尚缺乏规范化,耐药和复发性患者的处理就成了目前棘手的一个问题,所以本书还增添了耐药和复发性滋养细胞肿瘤章节。

衷心感谢所有为本书做出贡献的人。感谢郭丽娜教授、张雅贤教授为本书提供的精美病理图片和撰写工作。感谢石一复教授、蔡树模教授在本书编写过程中做出的贡献,他们的加入为本书增添了许多新的知识。感谢人民卫生出版社一如既往的帮助。同样感谢我的前辈杨秀玉教授、同事万希润教授和冯凤芝教授,他们与我密切合作,完成了最终的编写、设计以及排印的工作。感谢我年轻的学生们和同事们,他们充满激情地参与编写了书中的许多章节,他们将成为本书继续再版的主力军。当然在本书出版之时,我们也不能忘记和宋教授一起为滋养细胞肿瘤的研究做出重要贡献的令人景仰的前辈和老师:林巧稚教授的睿智和远见;连利娟教授对于葡萄胎的敏锐观察和认识;唐敏一教授独到的病理学研究;夏宗馥教授对化疗的有益实践;吴葆桢教授和王元萼教授更是宋教授的得力助手,他们科学的态度与严谨求精的协和精神将是我们永远前进的动力。

我期盼本书能为所有学习妇产科的人们提供帮助,热切地希望本书能对生育年龄的女性健康继续发挥积极作用。当然书中一定还存在一些不足之处,希望读者与同道们多予以批评指正。

向 阳

2010年10月于北京

由于近代医学科学的进展,许多疾病已经得到比较满意的治疗方法,而恶性肿瘤则日渐成为人类的常见病和多发病,严重地威胁着人类的健康和生命。因此,对恶性肿瘤的预防、诊断和治疗仍是当代医学上最为重要的课题之一。

在妇科领域中,子宫颈癌已有了一些防治的办法。早期病例经过手术或放射治疗可以取得较好的疗效,而早期病例又可以通过防癌普查早期发现。为此,近几十年来宫颈癌的发病率和死亡率均有了明显的下降。但是,对于妇科其他恶性肿瘤尚无很好的治疗方法。恶性滋养细胞肿瘤就是其中之一。这种肿瘤绝大多数来自胚胎的滋养细胞,破坏力极强,很早就可通过血运播散,广泛转移,致病人于死命,其中尤以绒毛膜癌危害最大,国内外病人死亡率均很高,对妇女生命威胁很大。为此,新中国成立后,我们即开始了对这病的研究。

通过第一阶段约十年(1949~1958)的临床观察和实验室研究,初步了解了这类肿瘤的临床和病理的特点及其发展规律,也建立了一套检查的方法和诊断的标准。但在治疗方面,由于仍是沿用传统的方法——手术切除子宫和术后放射治疗,效果很差。

自1958年开始,我们乃从事于新疗法的研究。经过十多年不懈的努力,克服了重重困难和障碍,终于找到了几种有效的药物,建立了一套大剂量化疗的方法,取得了比较显著的疗效,加上诊断方法的不断革新,提高了早期诊断率,护理技术的不断改进,防止了各种并发症,使这类肿瘤病人的死亡率有了明显的下降。

自1948~1975年,我们共收治了这类病人近1200例,其中绒癌和恶性葡萄胎,分别为429例和441例,良性葡萄胎272例(良性葡萄胎病人数字比例较小,主要是一般收入住院治疗的数字,而绒癌和恶性葡萄胎则包括很多各地转来病人数字)。绒癌的死亡率由过去的90%左右下降到20%左右,恶性葡萄胎的死亡率由过去的25%左右,下降到接近于零。在治愈出院的病人中有不少是过去认为绝对无治愈希望的和已有肺、脑、肝、脾等全身广泛转移极晚期的病例,经过治疗也获得了新生,重新参加了工作。许多青年妇女单纯用药治疗,保留生育功能,治愈出院后,绝大部分生育了子女,孩子的成长和发育也都正常。所有治愈出院的病人经定期复查,很少复发,全部已超过五年,75%以上已超过了十年,有的已接近廿年。用近代诊断方法,反复检查,均无复发和残余癌的迹象,说明这些病人可能已经取得根治。这是恶性肿瘤治疗工作中的一个新的进展,不仅为这类肿瘤提供了一种根治的疗法,使这类过去认为最难治的肿瘤,变成今天最易于治疗的肿瘤之一。同时,也改变了过去的“恶性肿瘤有了转移,就是不治之症”和“化学药物治疗恶性肿瘤只能起到暂时缓解的作用”等看法,为今后攻克其他恶性肿瘤增加了信心。

为了将我们取得的经验进行广泛的验证,1972年起,我们遵照卫生部指示举办了学习班,每半年一期,至今已有近20期,学员来自全国各地。据各地同志反映,他们回去后开展工作,也都取得了较好的效果。今天,为了作进一步的介绍推广,以便有更多的病人能获得根治的机会,决定将学习班上编写的讲义,加以整理和补充,写成本书,供同道们参考。

本书内容基本上都是我们自己经验的总结。但近年来,国内外很多学者在这方面也做了很多工作,取得了很大的进展。为使读者对这方面也有比较全面的了解,不少篇章也增加了这方面的内容,并于书后编写了国内外主要参考文献一章。但由于我们水平有限,书中所介绍的观点和经验,有的可能是片面的,或甚至是错误的;对国内外有关这方面工作情况,了解也是很不够的。我们真诚希望读者们能对本书存在问题,提出宝贵的意见、批评和指正。

宋鸿钊

滋养细胞肿瘤主要发生于生育年龄妇女,在我国比较多见,绝大多数发生在葡萄胎、流产和正常产后,来源于胚胎的滋养细胞。该肿瘤破坏性极强,原发于子宫,很早就可以通过血运转移到全身,成为一种全身性疾病。尤其是绒毛膜癌患者,病人一旦发病,如得不到有效治疗,多数在半年之内死亡。国外曾有位病理学家说“凡是绒癌,病人都没有存活的,存活的都不是绒癌”。我院宋鸿钊院士自20世纪50年代开始,领导研究小组对该肿瘤的发生发展及诊断与治疗进行了潜心研究,并取得了巨大成功。1949年至1958年间,通过大量的临床观察和实验室研究,初步了解了这类肿瘤的临床和病理特点及其发展规律,但在治疗方面,由于仍是沿用传统的方法——手术切除子宫和术后放射治疗,效果很差。自1958年开始,宋鸿钊院士领导的研究组又从事于新疗法的研究,经过多年的不懈努力,终于找到了几种有效的化疗药物,建立了一套大剂量化疗的方法,取得了显著疗效。主要成就如下:首创大剂量5-FU等化学药物治疗绒癌,取得了突破性治疗效果,初治病人死亡率由过去的90%以上下降至15%以下;自1959年开始研究单纯药物治疗的同时,不按常规切除原发灶存在的子宫,以保留病人的生育功能,获得成功。病愈后所生子女及子女再生育均正常,遗传学研究亦未发现异常;研究绒癌肺转移,阐述了X线胸片表现和内在病变的关系,提高了早期病变诊断准确率;研究绒癌脑转移,首次阐明病变发展过程,提出了早期临床诊断和有效治疗方法,大幅度降低了死亡率;提出了绒癌临床分期方法,已被WHO定为统一临床分期法,FIGO对此分期法虽有修改,但框架仍是原来的;组织了全国性葡萄胎(绒癌前期)发病率调查,首次查明了我国人群发生率;与美国国立癌症研究所协作,查明了高危因素,为今后防治本病发生打下了基础;治疗方法推广至国内外,年挽救病人生命数以千计。

以上研究成果不仅为绒癌这一高度恶性癌症提供了一个有效治疗的方法,挽救了大量病人的生命,更重要的是在药物治疗癌症史上树立了第一个成功的先例,促进了药物治疗癌症的发展。为此,该阶段性成果曾获得1978年国家科学大会集体成果奖。1981年卫生部科研成果一等奖。1985年国家科学技术进步一等奖。自1985年以来,针对绒癌的耐药病例及极晚期多脏器转移的危重病例的治疗效果尚不满意的情况,我们又重点转入这两方面的研究,进行大量的临床探索及实验研究,取得了重要的进展。有关“耐药及危重绒癌病例治疗的研究”又获2000年北京市科技进步奖。

为推广介绍我们的研究及治疗经验,宋鸿钊院士等于1981年编写了《滋养细胞肿瘤的诊断和治疗》一书,该书的出版深受广大妇产科医师的欢迎,对临床实践工作具有重要的指导与参考价值。正当宋鸿钊院士准备于2000年开始重新再版编写该书时,这位慈祥的老人于2000年2月17日上午8时36分匆忙地离开了我们,留下了他老人家对工作和生活的无限热爱以及许多未竟的事业。为完成宋老的心愿,在原书内容修改的基础上,我们又增加了12个新的章节,力求将该领域的新内容与新进展较为全面的介绍给广大妇产科同道,并谨以新版《滋养细胞肿瘤的诊断和治疗》献给已离开我们的宋鸿钊院士,献给已离开我们并曾为此书作出重要贡献的吴葆桢教授及王元萼教授。

杨秀玉 向 阳
2003年12月于北京

第一章 滋养细胞和滋养细胞疾病	1
第一节 滋养细胞	1
第二节 滋养细胞疾病	4
第二章 滋养细胞肿瘤的研究历史	7
第一节 研究的历史	7
第二节 滋养细胞肿瘤的研究现状	9
第三节 北京协和医院的研究经过	9
第三章 滋养细胞肿瘤的病因学	14
第一节 常见病因学说	14
第二节 细胞遗传学及分子生物学等基础研究	15
第四章 妊娠滋养细胞肿瘤的流行病学	25
第一节 发病率	25
第二节 发病率变异的相关因素	33
第五章 滋养细胞肿瘤的遗传学研究	36
第一节 葡萄胎妊娠的遗传学研究	36
第二节 恶性滋养细胞肿瘤的遗传学研究	40
第三节 研究滋养细胞疾病常用的遗传学方法	41
第四节 滋养细胞肿瘤分子生物学研究进展	42
第六章 滋养细胞疾病的病理	44
第一节 概述	44
第二节 滋养细胞肿瘤	45
第三节 葡萄胎	51
第四节 滋养细胞瘤样病变	54
第七章 滋养细胞肿瘤的病理学研究进展	56
第一节 妊娠滋养细胞的类型和疾病	56
第二节 妊娠滋养细胞疾病的流行病学	57
第三节 葡萄胎	57
第四节 侵蚀性葡萄胎	62

第五节 绒毛膜癌(绒癌)	63
第六节 胎盘部位滋养细胞肿瘤	63
第七节 上皮样滋养细胞肿瘤	65
第八节 其它滋养细胞病变	66
第八章 滋养细胞肿瘤的临床表现	70
第一节 葡萄胎	70
第二节 侵蚀性葡萄胎	76
第三节 绒毛膜癌	78
第九章 滋养细胞肿瘤的诊断	82
第一节 葡萄胎的诊断	82
第二节 滋养细胞肿瘤的诊断	84
第十章 人绒毛膜促性腺激素测定在滋养细胞肿瘤中的临床应用	91
第一节 人绒毛膜促性腺激素的生化及生理特性	91
第二节 人绒毛膜促性腺激素的测定方法	94
第三节 绒毛膜促性腺激素在妇女生理和病理状态下的变化	97
第四节 绒毛膜促性腺激素测定在滋养细胞疾病中的临床应用	101
第十一章 影像学检查在滋养细胞肿瘤诊断中的临床应用	107
第一节 超声显像	107
第二节 胸部 X 线检查	111
第三节 电子计算机断层扫描(CT)	112
第四节 磁共振显像(MRI)	114
第五节 正电子发射断层显像(PET)	116
第十二章 放射血管介入技术在滋养细胞肿瘤诊断与治疗中的应用	119
第一节 盆腔血管造影技术及其相关问题	119
第二节 盆腔动脉造影术在滋养细胞肿瘤诊断中的应用	122
第三节 滋养细胞肿瘤的动脉局部灌注化疗	123
第四节 滋养细胞肿瘤的动脉栓塞治疗	124
第十三章 滋养细胞肿瘤的临床分期及预后评分标准	128
第一节 临床分期的依据	129
第二节 临床分期的标准	131
第三节 滋养细胞肿瘤的预后评分标准	132
第四节 FIGO 2000 年 GTN 临床分期与预后评分标准	133
第五节 临床分期及预后评分标准的应用	134
第十四章 滋养细胞肿瘤的处理	136
第一节 良性葡萄胎的处理	136
第二节 侵蚀性葡萄胎和绒毛膜癌的处理	140

第十五章 恶性滋养细胞肿瘤的化学药物治疗	144
第一节 简单的历史回顾	144
第二节 有关恶性肿瘤及化学治疗的基本知识	145
第三节 滋养细胞肿瘤一些与化疗相关的特点	152
第四节 治疗滋养细胞肿瘤的药物介绍	153
第五节 滋养细胞肿瘤的常用化疗方案	163
第六节 化疗药物的应用方法	168
第七节 药物毒副作用及其处理	171
第八节 滋养细胞肿瘤的化疗管理	178
第十六章 滋养细胞肿瘤的手术治疗	181
第一节 非转移性滋养细胞疾病的手术治疗	181
第二节 转移性滋养细胞肿瘤的手术治疗	184
第十七章 恶性滋养细胞肿瘤的放射治疗	190
第十八章 恶性滋养细胞肿瘤各转移瘤的诊断和治疗	194
第一节 外阴阴道转移瘤	194
第二节 宫颈转移瘤	198
第三节 宫旁转移瘤	199
第四节 盆腔转移瘤	199
第五节 附件转移瘤	200
第六节 肺转移瘤	201
第七节 脑转移瘤	202
第八节 脊髓转移瘤	206
第九节 肝转移瘤	208
第十节 脾转移瘤	209
第十一节 肾转移瘤	210
第十二节 膀胱转移瘤	211
第十三节 胃肠道转移瘤	212
第十四节 其他转移瘤	212
第十九章 耐药及复发性滋养细胞肿瘤的诊断与治疗	214
第二十章 葡萄胎的研究现状与进展	221
第二十一章 胎盘部位滋养细胞肿瘤	231
第二十二章 上皮样滋养细胞肿瘤	241
第二十三章 良性中间型滋养细胞疾病	248
第一节 中间型滋养细胞	248
第二节 良性中间型滋养细胞相关疾病	253

第二十四章 非妊娠性绒癌	256
第二十五章 持续性低水平人绒毛膜促性腺激素升高	263
第一节 持续性低水平 hCG 升高的类型	263
第二节 各型持续性低水平 hCG 升高的特点	263
第三节 持续性低水平 hCG 升高的诊断和处理	264
第二十六章 滋养细胞肿瘤治疗后肺内转移瘤持续存在的处理	266
第一节 血 β -hCG 正常后肺内带瘤患者的处理	266
第二节 血 β -hCG 未降至正常的肺内带瘤患者的处理	267
第二十七章 滋养细胞肿瘤患者治疗后的生活质量	270
第一节 滋养细胞肿瘤患者生活质量的研究现状与进展	270
第二节 滋养细胞肿瘤患者化疗后生活质量相关因素分析	272
第二十八章 化疗、放疗对卵巢功能的影响及防治	277
第一节 放化疗对卵巢的损害	277
第二节 放化疗所致卵巢损害的预防及治疗进展	279
第二十九章 辅助生育技术后的滋养细胞疾病	288
第三十章 滋养细胞肿瘤保留生育功能治疗及妊娠结局	292
第一节 保留生育功能的治疗方案	292
第二节 治愈后再次妊娠的结局及相关辅助生育技术的应用	295
第三十一章 滋养细胞肿瘤的基础研究	299
第一节 滋养细胞疾病的遗传学起源研究	299
第二节 滋养细胞肿瘤耐药的基础研究	303
第三十二章 滋养细胞肿瘤病室管理和病人护理	320
第一节 病室管理	320
第二节 滋养细胞肿瘤病人的护理	322
第三节 滋养细胞肿瘤病人化疗的护理	327
后记	335
索引	336

滋养细胞和滋养细胞疾病

第一节 滋养细胞

滋养细胞(trophoblastic cell)是人体中一种极为特殊的细胞,无论从组织来源、发育过程、形态变化或生物学特性等方面均与人体一般细胞不同。

卵子受精后,受精卵沿着输卵管向宫腔移动,同时也开始进行反复的细胞分裂,又称卵裂(cleavage),形成分裂球(blastomere),受精后第三天,形成由16个细胞组成的实心细胞团,称桑葚胚(morula)。其中间为内细胞团,外层为扁平细胞。桑葚胚入宫腔后,随着子宫腔内液体的渗入,形成胚泡或胚囊(blastula)。此时,内细胞团突向液腔,以后发育成胚胎,外层细胞在自身合成蛋白质和葡萄糖的同时也可以直接从母体吸收养分以供胚胎生长,故称之为滋养层(trophoblast),其构成细胞为滋养细胞。由此可见,滋养细胞来源于胚胎的外层细胞,称胚外层细胞(extra-embryonic cell),在早期就从胚胎细胞中分化出来,有别于一般的上皮细胞(epithelial)和来源于胚胎的外胚层(ectoderm)细胞。在种植和胚胎着床以及胎盘形成中起了非常重要的作用。

受精卵经过定位、黏附和穿透,着床于子宫内膜后,滋养细胞即由一层扁平或立方形细胞逐渐分化成内层的细胞滋养层细胞(cytotrophoblastic cell)和外层的合体滋养层细胞(syncytio-trophoblastic cell)。前者细胞界限清晰,胞核网状、胞浆淡染,外观呈立方或多角形,也称之为郎罕氏细胞(Langhans cell)。而在种植过程中分化出的合体滋养层细胞(syncytiotrophoblast, ST)主要担负着胚胎着床时侵蚀母体的作用。囊胚内细胞团逐渐分化为胚胎,滋养细胞形成胎盘组织(图1-1)。

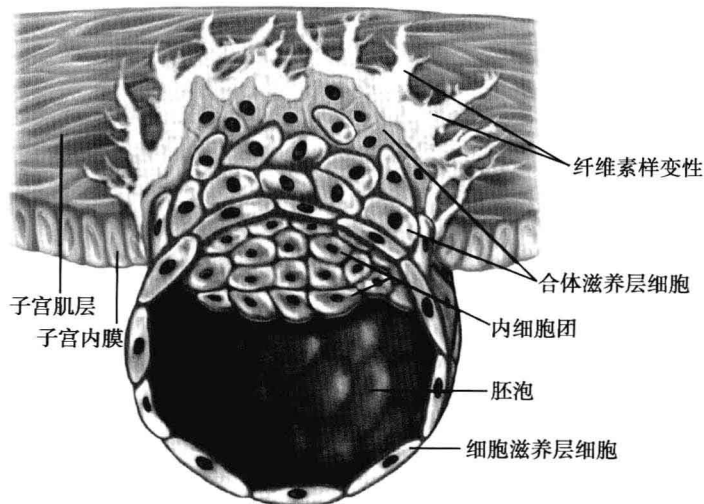


图 1-1 滋养细胞侵蚀母体示意图(摘自 Whitney KA, 2009)

滋养细胞生长迅速,在胚胎表面形成许多毛状突出,并逐渐出现分支,因其外观类似绒毛(villus)而命名。在胚泡种植过程中,滋养细胞分化成绒毛和绒毛外滋养细胞,前者主要用于母胎交换,后者构成了胎盘。

绒毛外层的合体滋养层细胞间形成血液腔隙(lacunae),各个腔隙连成一片,形成绒毛间隙(intervillous space),囊胚从此经由母体血液获得生长必需的营养成分。

生理性胎盘形成包括来源于绒毛外滋养细胞对子宫动脉的侵蚀,绒毛外滋养细胞(extravillous trophoblast, EVT)和 ST 均起源于细胞滋养层细胞(cytotrophoblast, CT)。在胚泡着床过程中,在 CT 细胞外层分化出不能增殖的与之紧密结合的多核 ST 细胞,后者具有重要的母胎交换和内分泌功能。在着床后 14 天,CT 细胞穿透 ST 细胞分化出 EVT 细胞,后者首先入侵蜕膜并侵入子宫内层基质形成绒毛滋养细胞间隙,随后开始侵蚀母体子宫间质,形成滋养细胞柱。在这些柱的顶端,部分细胞形成滋养细胞壳,纵向深入蜕膜和部分子宫肌层。孕 8 周时,EVT 入侵子宫内层血管壁,孕 14 周时,入侵子宫肌层动脉。上述血管重塑现象主要发生在胎盘中央血管,而对其外周影响较小。该侵蚀的结果造成子宫动脉血管壁被无定形的纤维蛋白样物质和血管内滋养细胞代替——血管重塑,从而有利于低阻高容量的绒毛内网状动脉网的形成。这一侵蚀过程受到精密的结构和功能上的程序调控,绒毛和绒毛外滋养细胞发生任何环节的异常,都有可能会导致母儿异常。内膜内血管被侵蚀后,血液外流至绒毛间隙,滋养细胞可以取代血管内皮细胞构成血管壁内层,该特性决定了滋养细胞极易进入母体血液循环(图 1-2)。由此可见,滋养细胞天生就具有“恶性”倾向,能侵蚀母体组织并不被免疫排斥。早在 20 世纪 80 年代,在正常孕妇的外周血、肺组织和尿液中,就可检测到滋养细胞的成分。

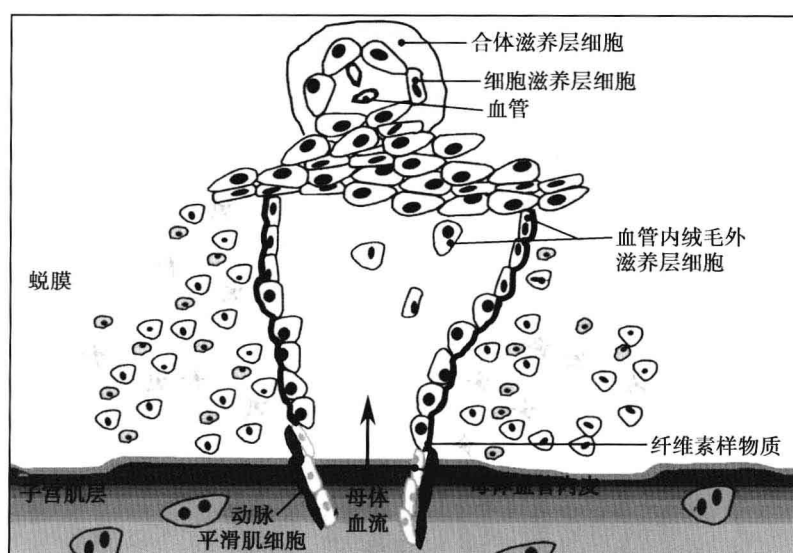


图 1-2 滋养细胞侵蚀母体后血管重塑示意图(摘自 Lunghi L, 2007)

胚胎种植早期处于一个低氧状态,并持续到着床后 10 周左右。在早孕期,绒毛滋养层较中、晚孕期厚 2 倍。绒毛内循环在孕 9 周左右建立。只有到孕 12 周胎盘完全构建后,才能得到充分的血供。低氧环境有利于刺激 CT 细胞增殖,抑制 EVT 和 ST 分化。

绒毛继续发育,当胚胎发育至第二周末或第三周初时,胚外中胚层细胞深入绒毛干中,形成绒毛间质。进而再分化出毛细血管,最终与胎儿血管相连,此时,形成胎儿胎盘循环。由此可见,母亲和胎儿的血液循环并不直接沟通,而是由滋养细胞相分隔,母婴之间的物质交换均通过滋养细胞进行。

在胎盘形成前,整个胚胎均为绒毛覆盖,以后只有向蜕膜底层的绒毛继续发展,与相应的蜕膜结合形成胎盘。面向蜕膜表层的绒毛退化与胎儿羊膜结合形成胎膜。胎盘发育到一定阶段,细胞滋养细胞逐步退化消失,合体滋养细胞亦变薄,绒毛间质变少。分娩后胎盘脱落,大部分滋养细胞被排出体外,部分深入蜕膜底层的滋养细胞则在产褥期逐渐随着蜕膜的脱落而脱落。因此,正常情况下滋养细胞对母体无不

良影响。

从以上发育过程可见滋养细胞的复杂和多变性。就其形态学变化而言,也极为复杂。如前所述,滋养细胞可以分为绒毛和非绒毛两大类。前者包括细胞滋养层细胞(CT)和合体滋养层细胞(ST)。后者指绒毛外滋养细胞或中间型滋养细胞(IT)。CT单核,是滋养细胞内层细胞,其他滋养细胞由此分化而来;ST多核,构成滋养细胞连续外层,最终形成绒毛(chorionic villi),后者是母胎交换通道。中间型滋养细胞最初只是一种立方形的细胞,以后逐渐演变为细胞滋养层和合体滋养层两种不同的细胞,介于两者之间还有众多的中间型滋养细胞,其胞核由浅变深,胞浆也渐变浅红均匀。大多数研究者认为,合体滋养层细胞是经细胞滋养层细胞多次核分裂,但是子细胞集聚而不分离所致。中间型细胞是这种变化的过渡性细胞。

滋养层细胞具有侵蚀功能,在孕卵进入蜕膜时,可见ST胞体变狭长,挤入内膜细胞之间,并有吞噬周边细胞的现象。IT可侵入子宫动脉,进行血管重塑,增加胎盘血供。该细胞是PSTT的来源细胞。当IT入侵到子宫肌层时,形成PSTT。在PSTT时,该细胞有包括P53、cyclin A等在内的多种基因的异常表达。

各个不同类型的滋养细胞,其生物学功能和特性均不完全相同。绒毛细胞滋养层细胞的作用类似滋养干细胞层,与胎盘床紧密连接,单核,胞浆清晰,有丝分裂快,细胞角蛋白高表达,但是激素分泌少。合体滋养层细胞来源于细胞滋养层细胞,多核,胞浆丰富,分泌颗粒多,能分泌较多的hCG和HPL。中间型滋养细胞一部分定位于绒毛柱,形成胎盘种植部位的中间型滋养细胞,一部分构成绒毛叶。

在正常的胎盘中,来源于滋养细胞层的滋养细胞由CT/ST和绒毛外中间型滋养细胞构成。包括代谢、防御、内分泌和免疫等在内的生物学功能,也是由滋养细胞来完成的。而最奇特的是,滋养细胞具有侵入母体的侵蚀作用以及抑制母体抗异体移植的能力。

气体交换包括氧气和二氧化碳在母儿之间的交换,这些都是通过滋养细胞进行的。胎儿所需的营养成分均由滋养细胞从母体吸收后转给胎儿。在转输过程中,合体滋养细胞还能对营养物质进行分解和合成,例如,将脂肪细胞分解成脂肪酸、含氮物质合成氨基酸等。胎儿的代谢产物如尿酸、肌酐以及多余的电解质和水等,均由滋养细胞转输回母体排泄。物质交换并不仅仅是通过单纯的渗透,滋养细胞在这一过程中还有选择和调节的作用,对胎儿需要的物质,如铁、钙、无机磷、氨基酸、核酸以及母体具有的对疾病的某些抗体,进行减少排出或增加吸收。对某些有害于胎儿的物质,如某些药物或细菌等,则拒绝输送。但是,上述功能也不十分完善,有些有害物质,如病毒、螺旋体以及某些药物等,还是能通过滋养细胞进入胎儿体内,从而影响了其生长和发育。

胎盘作为母体内一个临时的内分泌腺体,其功能基本上也是由滋养细胞来完成的。它能产生许多激素,包括:①糖蛋白激素(glyco-protein),如,人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)、绒毛膜促甲状腺激素(human chorionic thyrotropin, HCT)以及人胎盘催乳素(human placental lactogen, HPL)。②类固醇激素(steroid hormone),如,雌三醇(estriol)、雌二醇(estradiol)、雌素(estrone)以及孕酮(progesterone)。

hCG是分子量为36700的糖蛋白激素,由 α 、 β 两个不同的亚单位组成。在受精后第六天开始分泌,妊娠8~10周达到高峰,持续10天后骤降,低水平持续至产后1~2周消失。最初认为是由合体滋养层细胞合成,其后研究显示细胞滋养层细胞也有一定的合成能力。hCG的主要作用是促使月经黄体增大转换成妊娠黄体;促进雄激素芳香化成雌激素;刺激孕酮形成;抑制母胎免疫,保护胚胎滋养层细胞使其免受母体免疫系统攻击等作用,是保证胎儿生长和发育的重要物质。体外研究显示,24小时内,10⁵个细胞才能产生1个单位(IU)hCG。

滋养细胞除了具有上述呼吸、营养、排泄、防御以及产生激素等功能以外,最奇特的生物学特性是它侵蚀母体的能力。目前其侵蚀机制尚不清楚。有人认为,合体滋养层细胞可以产生某些酶,溶解和腐蚀母体细胞,但是迄今为止,尚未发现有类似的酶存在。已有研究者指出,在动物实验中,发现合体滋养细胞含有的碳酸离子在母体蜕膜细胞中含有的大量碳酸氢酶作用下,使局部组织产生一种碱性反应,而这种反应可以使母体细胞分散而不影响滋养细胞,从而使后者可以侵入母体,但未能在人体中证实。也有