

妊娠滋养细胞疾病的鉴别诊断神探——STR 分子分型技术

复旦大学附属妇产科医院分子病理实验室 陈婷婷 陈金娟

对任何疾病而言，精准的诊断决定精准的治疗。而临床上不乏罕见疑难病例，诊疗之路曲折艰难。除了需要多学科讨论共同制定治疗决策，诊断错误带来的后果往往是严重的，可能直接导致错误的手术和化疗方案，延误或加重患者的病情，这种时候就更离不开“医学福尔摩斯”病理医师和分子病理医师的探案秘籍。

妊娠滋养细胞疾病（GTD）是什么，好诊断吗？

妊娠滋养细胞疾病（GTD），顾名思义，与妊娠有关，是一类起源于胎盘滋养细胞的疾病，它包括非肿瘤性病变的葡萄胎和肿瘤性病变。葡萄胎，别名水泡状胎块，绒毛异常水肿形成一串串水泡，状如葡萄，因而得名，是一种异常的妊娠。大部分葡萄胎在清宫后可以治愈，属于良性病变，只有少数会进展为侵袭性肿瘤。而肿瘤性病变就更罕见了，其中绒癌（又名绒毛膜癌）是最具侵袭性，风险最高的，容易发生血行转移。绒癌可以继发于葡萄胎，流产或足月分娩以后，可以潜伏若干年，一旦发生，进展迅速，容易转移至肺部 and 大脑，恶性程度极高，化疗药物问世前的死亡率高达 90% 以上。但幸运的是，绒癌是一种化疗敏感的肿瘤，及时的化疗可以显著降低绒癌患者死亡率，因此正确的早期诊断和规范治疗对绒癌患者至关重要。

然而，对于 GTD 的诊断一直是传统组织病理学的难点，不同类型的葡萄胎因其形态的不典型和特征的多样性，很难做到精准的诊断；而绒癌的诊断更加困难，绒癌在显微镜下的形态都是类似的，只能靠孕产史、年龄等信息综合推测。葡萄胎的诊断错误，可能导致临床建议和随访的错误；而绒癌的错误诊断，可能导致诊疗方案南辕北辙，延误病情，甚至让患者付出生命代价。

如何精准诊断 GTD？什么是 STR 分子分型技术？

热爱刑侦剧和法医剧的朋友们，应该都看过剧中法医实验室经典桥段，强大的法医学鉴定技术给剧集镀上一层高科技的神秘色彩。这类法医学技术，其中的一项重要技术就是 STR 基因分型技术，由于 STR 技术在刑侦上的广泛应用，公安机关破获了一系列陈年悬案（如白银大案、劳荣枝案等）。而这项技术在医学领域也起着极为关键的作用，在现代医学飞速发展的今天，“医学福尔摩斯”病理医师的诊断，离不开分子病理技术的协助，我们所说的 STR 基因分型技术，也属于分子病理技术的一种，是精准诊断 GTD 的核心和关键。

这个听起来颇具传奇色彩的 STR 分子分型技术，顾名思义，用 STR 技术检测 DNA 分子特征用于分类和分型，原理其实很好理解，就像我们每个人都有自己的指纹，可以用来个体识别一样，STR 识别的是写在人类基因组 DNA 中的“指纹”。这种“指纹”是我们人体 DNA 序列的一部分，特点是不同个体间差异较大，容易鉴定并且数量丰富，还能够稳定遗传。如果将每一个人的基因组比作一颗行星，我们可以把 STR 技术识别的对象理解为环绕在行星周围的由 DNA 组成的卫星带，每一个人的卫星带都由不同的各类卫星组成，因此可以用于个体识别，被称为“基因指纹”。实际的检测过程中，检测人员通过读取不同样本的“基因指纹”图谱，就像比对指纹一样进行识别。

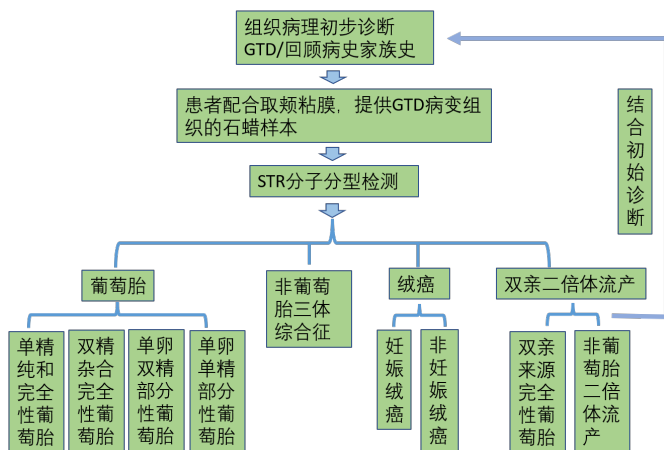
除了在刑侦领域大显身手，STR 技术在医学领域的应用也十分广泛，在亲子鉴定领域，金标准也是 STR 技术，这可比各种古装电视剧里面的经典剧情“滴血验亲”，要靠谱得多。在妇产科妊娠滋养细胞疾病领域，STR 技术成为了近年来鉴别诊断的金标准，STR 技术能够鉴别诊断不同类型的妊娠滋养细胞疾病的核心，在于不同类型的葡萄胎和绒癌，其父系来源 DNA 的占比不同（类似亲子鉴定），STR 可以通过“基因指纹”图谱的比对计算父系 DNA 占比，做到精准诊断，进而指导临床诊疗，制订个体化方案。STR 技术就好比穿云利剑，精准鉴别不同类型的葡萄胎和绒癌，使我们的病理科医师和技术人员化身神探，破除妊娠滋养细胞疾病诊断中的重重迷雾。

做 STR 分子分型检查需要什么样本？STR 辅助诊断 GTD 的流程？对患者的帮助是什么？

患者进行 STR 检测只需要在医师的帮助下，取一点口腔颊黏膜或抽取少量外周血作为检测的对照样本，取颊黏膜的操作是完全无创的，就像刷牙一样轻松。另外还需要提供葡萄胎或者绒癌手术后的石蜡切片或蜡块。只需要这两份样本，分子病理实验室经过严格的样本处理和检测，就可以给出 STR 分子分型的结果，进而确认是哪一种类型的葡萄胎或绒癌。STR 检测与传统组织学病理诊断可以综合进行，检测和诊断流程如图 1 所示，滋养细胞疾病患者首先要进行组织病理学的诊断，通过病理切片和免疫组织化学 P57 初步诊断为 GTD，然后移步分子病理实验室提供样本，分子病理室完成后续的 STR 检测，由具有丰富判读经验的分子病理专业人员联合病理医师，回顾切片和患者的病史、家族史，给出最终的分子分型确切诊断。

至此患者就得到了一个明确的答案，临床科室可以根据 STR 分型报告给出治疗方案，或者进行不同类型葡萄胎后续的妊娠、复查以及绒癌化疗或免疫治疗等各项指导。

对患者而言，精准诊断后，部分性葡萄胎和完全性葡萄胎患者再次妊娠的推荐时间有所不同；而对于妊娠绒癌，如果能早期诊断和规范化疗，预后通常较好，早期 90% 以上可以治愈，这类绒癌好发于育龄期女性，患者一般有生育要求，目前认为只要及时地规范治疗，绝大多数妊娠滋养细胞肿瘤患者可以获得长期缓解，并保留生育功能，精准诊断和及时治疗可能带给患者完全不同的未来；而非妊娠相关绒癌往往化疗不敏感，诊断确认后，可以根据不同患者的具体情况，制定针对性手术和综合治疗方案，避免误诊导致的病情延误。



(本文编辑：赵广智) 图 1 应用 STR 技术对妊娠滋养细胞疾病的鉴别诊断流程