

doi: 10.3969/j.issn.1674-1242.2025.04.015

ACM 方案治疗滋养细胞肿瘤患者的临床疗效 及其卵巢功能保护价值

韩洪雯¹, 赵霁², 丁秀梅³

(1. 永煤集团总医院病理科, 河南永城 476600;

2. 永城市人民医院妇产科, 河南永城 476600;

3. 永煤集团总医院妇产科, 河南永城 476600)

【摘要】目的 探讨三联序贯化疗 (ACM) 方案治疗滋养细胞肿瘤患者的临床疗效及其卵巢功能保护价值。**方法** 选取永煤集团总医院 2021 年 5 月至 2023 年 11 月就诊的 82 例滋养细胞肿瘤患者作为研究对象, 随机分为对照组和观察组, 每组 41 例。对照组 41 例给予 5-氟尿嘧啶联合放线菌素 D (Act-D) 化疗, 观察组 41 例给予 Act-D、异环磷酰胺 (CTX) 和甲氨蝶呤 (MTIX) 的 ACM 方案, 对比两组患者的临床疗效、卵巢储备功能、暂时性闭经率及不良反应情况。**结果** 治疗 2 个疗程后, 观察组的客观缓解率高于对照组 ($P<0.05$); 两组患者的雌二醇 (E2)、卵泡刺激素 (FSH) 和黄体生成素 (LH) 水平均有所降低 ($P<0.05$), 且观察组更低 ($P<0.05$); 两组患者的血清抗穆氏管荷尔蒙 (AMH) 水平均有所提升 ($P<0.05$), 但观察组更高 ($P<0.05$); 两组暂时性闭经率无明显差异 ($P>0.05$); 两组不良反应发生率无明显差异 ($P>0.05$)。**结论** ACM 方案治疗滋养细胞肿瘤患者疗效确切, 其药物序贯模式可能减轻卵巢储备功能损伤。

【关键词】 三联序贯化疗 (ACM) 方案; 滋养细胞肿瘤; 卵巢储备功能**【中图分类号】** R730.5**【文献标志码】** A

文章编号: 1674-1242 (2025) 04-0517-06

Clinical Efficacy and Ovarian Function Protection Value of the ACM Regimen in the Patients of Trophoblastic Tumors

HAN Hongwen¹, ZHAO Ji², DING Xiumei³

(1. Department of Pathology, Yongmei Coal Group General Hospital, Yongcheng, Henan 476600, China;

2. Department of Obstetrics and Gynecology, Yongmei People's Hospital, Yongcheng, Henan 476600, China;

3. Department of Obstetrics and Gynecology, Yongmei Coal Group General Hospital, Yongcheng, Henan 476600, China)

【Abstract】Objective To investigate the clinical efficacy of the triple sequential chemotherapy (ACM) regimen in the treatment of trophoblastic tumors and its ovarian function protection value. **Methods** A total of 82 patients with trophoblastic tumors who visited Yongmei Coal Group General Hospital between May 2021 and November 2023 were selected as the study subjects and randomly divided into the control group and the observation group, with 41 cases in each group. The 41 cases in the control group were given 5-fluorouracil combined with Actinomycin D (Act-D) chemothera-

收稿日期: 2025-03-21。

作者简介: 韩洪雯 (1989—), 河南永城人, 本科生, 主治医师, 研究方向为卵巢卵黄囊瘤、妊娠滋养细胞疾病。邮箱 (E-mail): hanhongwenZX@163.com。

py, and the 41 cases in the observation group were given the ACM regimen of Act-D, Cytosan (CTX), and methotrexate (MTIX), and the two groups were compared in terms of clinical efficacy, ovarian reserve function, temporary amenorrhea rate and adverse effects. **Results** After 2 courses of treatment, the objective remission rate of the observation group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). The levels of estradiol (E2), follicle-stimulating hormone (FSH), and luteinizing hormone (LH) in patients of the two groups were all reduced ($P < 0.05$), and those were lower in the observation group ($P < 0.05$). Serum anti-müllerian hormone (AMH) levels were increased in both groups ($P < 0.05$) and those were higher in the observation group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the rate of temporary amenorrhea between the two groups ($P > 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The ACM regimen is efficacious in treating patients with trophoblastic tumors, and its sequential pattern of drugs may attenuate ovarian reserve impairment.

【Key words】Triple Sequential Chemotherapy Regimen; Trophoblastic Tumors; Ovarian Reserve Function

0 引言

妊娠滋养细胞疾病是一组来源于胎盘滋养细胞异常增生的妊娠相关疾病,包括侵蚀性葡萄胎和绒癌等^[1]。其中,受精卵发育异常可导致在子宫内形成异常的胎儿组织。该病诱因包括年龄、营养状况、早期妊娠史、种族和地理因素及遗传因素等。随着医疗技术的不断进步,化疗已成为治疗滋养细胞肿瘤的主要手段之一,显著提高患者的生存率。其中,5-氟尿嘧啶是一种抑制 DNA 合成的抗代谢药物,能够阻碍肿瘤细胞的 DNA 合成和细胞分裂,放线菌素-D (Actinomycin D, Act-D) 则是一种具有抗癌作用的抗生素,通过阻止 DNA 链延伸和 RNA 合成,阻碍癌细胞核酸合成,进而抑制细胞增殖。然而,化疗药物在杀灭肿瘤细胞的同时也会对正常组织产生一定的毒副作用,易引起化疗耐药及化疗相关不良反应^[2]。三联序贯化疗 (ACM) 方案通过序贯使用 Act-D、异环磷酰胺 (Cytosan, CTX) 和甲氨蝶呤 (Methotrexate, MTIX) 三种药物,利用多种抗癌机制,最大限度地抑制肿瘤生长和扩散,充分发挥抗肿瘤药物的协同作用^[3]。鉴于此,本研究以永煤集团总医院收治的 82 例滋养细胞肿瘤患者为研究对象,探讨 ACM 方案治疗滋养细胞肿瘤的临床疗效及其对卵巢储备功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入永煤集团总医院 2021 年 5 月至 2023 年 11 月收治的 82 例滋养细胞肿瘤患者并按照随机数字

表法分为 2 组,每组 41 例。观察组:年龄 24 ~ 47 岁,平均年龄 (37.25 ± 4.63) 岁;病理分期:II 期 11 例、III 期 23 例、IV 期 7 例;对照组:年龄 24 ~ 47 岁,平均年龄 (36.81 ± 5.02) 岁;病理分期:II 期 13 例、III 期 20 例、IV 期 8 例。两组基线资料比较无差异 ($P > 0.05$)。

纳入标准:①符合滋养细胞肿瘤诊断标准^[4],经病理学检查证实;②首次接受化疗;③临床资料齐全,依从性良好;④患者及家属知晓本研究内容,并签署临床知情同意书。

排除标准:①合并其他原发恶性肿瘤;②对本研究用药物过敏;③合并脏器功能不全或免疫系统疾病;④合并血液系统相关疾病;⑤随访期间失联或中途退出者。

1.2 方法

对照组 41 例给予 5-氟尿嘧啶联合 Act-D 化疗。5-氟尿嘧啶 (远大医药黄石飞云制药,国药准字 H20051138, 0.5g) 规格:28 mg/kg/d, 400μg Act-D (上海中科药业,国药准字 H31021393, 原料药), 10 天为 1 个疗程,1 个疗程间隔 2 周。

观察组 41 例采用 ACM 方案。前 3 天分别为 400μg Act-D、400mg CTX (海南锦瑞制药,国药准字 H20113420, 1.0g)、20mg MTIX (四川汇宇制药,国药准字 H20043647, 5mg), 依次循环,各注射 5 天, 15 天为 1 个疗程。

两组药物均采用静脉滴注,均治疗 2 个疗程。

1.3 研究指标

1.3.1 临床疗效

于 2 个疗程后将病情分为 4 个等级。①完全缓解：人绒毛膜促性腺激素（Human Chorionic Gonadotropin, HCG）恢复正常，病灶消失；②部分缓解：HCG 对数下降，病灶缩小 $\geq 50\%$ ；③控制：HCG、肿瘤体积未变化；④进展：肿瘤体积增大 $\geq 25\%$ 。客观缓解率 = （完全缓解 + 部分缓解）/ 总病例数 $\times 100\%$ 。

1.3.2 卵巢储备功能

于化疗前、2 个疗程后抽取患者前臂静脉血，使用放射免疫分析仪（青岛精诚，FJ2008P 型）测定雌二醇（Estradiol, E2）、卵泡刺激素（Follicle-Stimulating Hormone, FSH）和黄体生成素（Luteinizing Hormone, LH）、血清抗穆氏管荷尔蒙（Anti-Mullerian Hormone, AMH）的水平。

1.3.3 暂时性闭经率

分别观察并记录两组出现暂时性闭经的患者例数，并计算相应的比率。

1.3.4 不良反应

治疗期间不良反应包括恶心、呕吐、腹泻及中性粒细胞减少等。

1.4 统计学方法

利用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析，计量资料以均值 \pm 标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，采用 t 检验；计数资料以百分数（%）表示，采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示有统计学差异。

2 结果

2.1 临床疗效比较

对照组部分缓解、控制、进展各为 14 例、18 例、9 例，客观缓解率 34.15%（14/41）；观察组部分缓解、控制、进展各 26 例、9 例、6 例，客观缓解率 63.41%（26/41），高于对照组（ $P < 0.05$ ）。

2.2 两组患者卵巢储备功能比较

2 个疗程后，两组患者的 E2、FSH 和 LH 水平均降低（ $P < 0.05$ ），且观察组更低（ $P < 0.05$ ）；两组患者的血清 AMH 水平均提高（ $P < 0.05$ ），且观察组更高（ $P < 0.05$ ），如表 1 所示。

表 1 两组患者卵巢储备功能比较（ $\bar{x} \pm s$ ）
Tab.1 Comparison of ovarian reserve function between the two groups（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	n	E2/（pmol/L）		FSH/（IU/L）	
		化疗前	2 个疗程后	化疗前	2 个疗程后
观察组	41	178.15 \pm 20.39	109.56 \pm 12.82 ^a	11.62 \pm 1.73	5.38 \pm 0.72 ^a
对照组	41	180.41 \pm 20.87	159.33 \pm 17.61 ^a	11.96 \pm 1.87	9.43 \pm 1.29 ^a
t 值	—	0.496	14.630	0.855	17.554
P 值	—	0.621	0.001	0.395	0.001
组别	n	LH/（IU/L）		AMH/（ng/mL）	
		化疗前	2 个疗程后	化疗前	2 个疗程后
观察组	41	57.19 \pm 7.42	25.66 \pm 4.06 ^a	1.77 \pm 0.22	2.68 \pm 0.35 ^a
对照组	41	56.68 \pm 7.35	43.85 \pm 5.64 ^a	1.82 \pm 0.24	2.31 \pm 0.29 ^a
t 值	—	0.313	16.760	0.983	5.212
P 值	—	0.755	0.001	0.328	0.001

注：与化疗前比较，^a $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者暂时性闭经率比较

对照组中出现暂时性闭经 4 例，发生率 9.76%（4/41）；观察组中出现暂时性闭经 3 例，发生率 7.32%（3/41），两组无明显差异（ $P > 0.05$ ）。

2.4 两组患者不良反应比较

对照组中出现恶心呕吐 3 例、腹泻 3 例，发生率 14.63%（6/41）；观察组出现恶心呕吐 5 例、

腹泻 4 例、中性粒细胞减少 2 例，发生率 26.83%（11/41），两组无明显差异（ $P > 0.05$ ）。

3 讨论

妊娠滋养细胞肿瘤的发生机制与异常胎盘组织增殖有关，通常是葡萄胎妊娠的继发结果。在正常妊娠中，胎盘是支持胎儿发育的重要器官。然而，在妊娠滋养细胞肿瘤中，由于基因突变等原因，受

精卵发育异常, 经历恶性转变成恶性葡萄胎或其他类型的滋养细胞肿瘤^[5]。妊娠滋养细胞肿瘤的发生也与激素水平异常有关。部分激素, 特别是 HCG、雄激素和雌激素等在滋养细胞肿瘤的形成中发挥作用, 激素异常分泌或过量分泌可对滋养细胞肿瘤的形成产生影响。此外, 个体免疫系统异常活跃或功能异常也与妊娠滋养细胞肿瘤的形成相关。

本研究结果显示, 相比于常规化疗, ACM 方案治疗具有更高的客观缓解率, 表明 ACM 方案对滋养细胞肿瘤患者具有更好的疗效。5- 氟尿嘧啶作为一种抗癌药物, 属于氟尿嘧啶类化合物, 通过抑制 DNA 合成阻止癌细胞生长。Act-D 则主要通过 DNA 结合形成 DNA-DNA 或 DNA-RNA 复合物, 阻止 DNA 链延伸和 RNA 合成, 从而阻碍癌细胞 DNA 或 RNA 合成, 抑制细胞增殖^[6]。ACM 方案从多个方面同时干扰癌细胞的生长和扩散。除了 Act-D 的抗癌作用, CTX 作为一种碱化剂, 经过代谢产生对 DNA 有交叉连接作用的活性代谢产物, 干扰 DNA 的结构和功能, 阻碍癌细胞 DNA 的合成和细胞分裂^[7]。MTIX 是叶酸代谢抑制剂, 通过抑制二氢叶酸还原酶, 阻止叶酸还原为活性的四氢叶酸, 影响 DNA 和 RNA 合成, 抑制细胞增殖^[8]。ACM 方案采用多种药物组合治疗, 充分发挥各药物的作用, 在多靶点同时作用于肿瘤细胞, 相比于常规治疗, 能够更有效地抑制肿瘤细胞的增殖和扩散, 提高治疗成功率。刘桂兰等^[9]经过比较发现, Act-D、MTIX、5- 氟尿嘧啶等药物单独用于初次治疗低危型妊娠滋养细胞肿瘤均有一定的疗效, 其中 Act-D、MTIX 安全性较高, 可联合用药, 与本研究结果一致。

E2 是女性体内最主要的雌激素, 高水平 E2 可导致卵巢组织异常生长, 如卵巢肿瘤等。FSH 是卵泡发育和排卵的关键激素之一, 在卵巢储备功能下降或功能异常时, FSH 水平上升。LH 是促使卵泡破裂并释放卵子的激素, 其水平变化可反映卵巢功能和生理状态变化, 且 LH 水平异常变化与卵巢癌、宫颈癌等妇科肿瘤有关。监测 E2、FSH、LH 水平可帮助评估患者生殖功能和治疗效果, 为临床决策提供重要依据。在本研究中, 两组患者的 E2、FSH

和 LH 水平均降低, 血清 AMH 水平均升高, 且观察组更为明显, 表明 ACM 方案能更好地减轻卵巢功能损伤。滋养细胞肿瘤患者常伴随卵巢肿瘤的形成, 并对卵巢储备功能造成损害, 还加剧炎症和免疫反应, 对卵巢功能产生负面影响。特别是血清 AMH, 作为一种由卵巢小滤泡的颗粒层细胞分泌的激素, 能够反映整个细胞周期的卵泡活性。AMH 检查可评价卵巢储备功能, 得知女性卵巢中形成窦性卵子的数目, 从而了解女性的生殖能力。5- 氟尿嘧啶通过抑制肿瘤细胞 DNA 合成和细胞分裂, 诱导细胞凋亡, 从而在一定程度上维护或改善卵巢储备功能。相比之下, ACM 方案具有更强的抗肿瘤活性, Act-D、CTX 和 MTIX 等药物通过同时作用于多个靶点, 更全面、更有效地抑制肿瘤细胞的生长和扩散, 减少对卵巢组织的侵害, 维护或改善卵巢储备功能。此外, ACM 方案具有更长的持续时间和更稳定的疗效, 可更加持久地控制肿瘤的生长和扩散^[10], 为卵巢储备功能恢复提供充分的时间和空间, 从而更好地改善患者生殖健康状况。卞倩等^[11]的研究结果也表明, 通过多靶点作用, ACM 方案治疗滋养细胞肿瘤效果显著, 可更有效地抑制癌细胞生长, 保护患者卵巢储备功能, 具有积极的临床推广价值。

本研究发现, 两组暂时性闭经率无显著差异。ACM 方案采用多种药物组合治疗, 可有效降低肿瘤细胞对单一药物的耐药性。不同药物的作用机制不同, 共同作用于肿瘤细胞可降低耐药性风险。在 ACM 方案中, 药物通常按照一定的顺序使用, 以充分发挥作用, 避免肿瘤对某一药物产生过度耐药, 同时可针对不同阶段的肿瘤细胞进行治疗, 降低暂时性闭经率, 提高治疗有效性。ACM 方案根据患者的具体情况进行个体化调整, 包括药物剂量调整、治疗周期安排等, 最大限度地提高治疗成效。总之, ACM 方案是一种综合性治疗策略, 可从多个方面影响肿瘤细胞, 降低其耐药性风险, 提高治疗成功率。徐臻等^[12]的研究指出, 联合化疗是治疗恶性肿瘤的有效方法, 化疗药物在治疗癌症方面起到重要作用, 但会对患者健康造成一系列不良影响, 其中恶心呕吐是最常见的化疗副作用。

用之一,由药物刺激胃部或对中枢神经系统产生影响引起。此外,腹泻等消化道问题、中性粒细胞减少等免疫抑制症状也偶有发生。在本研究中,患者经过化疗药物治疗后也出现了类似不良反应,但两组间并无差异。相较于 5-氟尿嘧啶等常规药物,ACM 方案采用更具靶向性的药物,具有更好的抗肿瘤作用,从而减少对正常组织的损害,这与本研究结果一致。ACM 方案更注重个体化治疗策略,可根据患者具体情况进行调整,包括药物剂量个体化、治疗周期调整等,更好地满足患者需求,减少不必要的药物暴露和副作用。ACM 方案采用多种药物组合,不同药物的机制协同作用,允许使用较低剂量的各种药物快速达到药物浓度,提升治疗效果,并且药物代谢快,对肝肾功能影响小,不会增加患者的不良反应。

综上所述,ACM 方案治疗滋养细胞肿瘤患者疗效确切,其药物序贯模式可能减轻卵巢储备功能损伤。本研究的不足之处在于:研究纳入的样本量较少(82 例),计划开展多中心研究,减少研究结果偏倚,提高研究的可靠性。基于此,未来可通过构建“化疗—监测—调控”一体化智能系统实现对滋养细胞肿瘤的精准治疗:①开发基于多步长短期记忆(Long Short-Term Memory, LSTM)网络的卵巢功能预测模型^[13];②设计微型多参数检测设备,以实现实时激素监测;③建立闭环给药控制系统,根据风险预警自动调整 CTX/MTX 给药时序。

参考文献

- [1] LUKINOVIC N, MALOVRH E P, TAKAC I, *et al.* Advances in diagnostics and management of gestational trophoblastic disease[J]. *Radiol Oncol*, 2022, 56(4): 430-439.
- [2] NGAN H Y S, SECKL M J, BERKOWITZ R S, *et al.* Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease: 2021 update[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2021, 155(1): 86-93.
- [3] 杨婕, 梁忠国, 江雨婷, 等. 鼻咽癌调强放疗时代诱导化疗后序贯放疗±同步化疗疗效与安全性的 Meta 分析[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2022, 31(3): 229-235.
- YANG Jie, LIANG Zhongguo, JIANG Yuting, *et al.* Meta-analysis of efficacy and safety of sequential radiotherapy plus or minus synchronous chemotherapy after induction chemotherapy in the era of intensity modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. *Chinese Journal of Radiation Oncology*, 2022, 31(3): 229-235.
- [4] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 妊娠滋养细胞疾病诊断与治疗指南(2021 年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(6): 520-532.
- Chinese Anti-Cancer Association gynecological tumor professional committee. Guidelines for diagnosis and treatment of gestational Trophoblastic diseases (2021 edition)[J]. *China Oncology*, 2021, 31(6): 520-532.
- [5] ÖZ ATALAY F, GÜNDOĞDU F, TAŞAR KAPAKLI G E, *et al.* Gestational trophoblastic neoplasia of intermediate trophoblasts: Epithelioid trophoblastic tumor and placental site trophoblastic tumor, a study of morphologic, immunohistochemical, and next generation sequencing[J]. *Turk J Obstet Gynecol*, 2023, 20(2): 105-112.
- [6] ZENG Y X, LIU J S, WANG Y J, *et al.* Actinomycin D: A novel *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing inhibitor from the endophyte *Streptomyces cyaneochromogenes* RC1[J]. *World J Microbiol Biotechnol*, 2022, 38(10): 170-175.
- [7] ZHENG Z, ZHANG H, PENG X, *et al.* Effect of Tacrolimus vs intravenous cyclophosphamide on complete or partial response in patients with lupus nephritis: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(3): 244-249.
- [8] TORRES R P, SANTOS F P, BRANCO J C. Methotrexate: Implications of pharmacogenetics in the treatment of patients with rheumatoid arthritis[J]. *ARP Rheumatol*, 2022, 1(3): 225-229.
- [9] 刘桂兰, 赵宏伟. 放线菌素 D、甲氨蝶呤或 5-氟尿嘧啶单药初次治疗低危型妊娠滋养细胞肿瘤效果及安全性[J]. *肿瘤研究与临床*, 2021, 33(6): 455-457.
- LIU Guilian, ZHAO Hongwei. Efficacy and safety of actinomycin D, methotrexate or 5-fluorouracil monotherapy in the primary treatment of low-risk gestational trophoblastic tumors[J]. *Cancer Research and Clinic*, 2021, 33(6): 455-457.
- [10] 徐文娟, 朱晓倩, 王建业, 等. 126 例卵巢良性肿瘤术后卵巢储备功能正常患者行辅助生殖治疗的临床结局分析[J]. *安徽医科大学学报*, 2022, 57(10): 1675-1679.
- XU Wenjuan, ZHU Xiaoqian, WANG Jianye, *et al.* Clinical outcome analysis of assisted reproductive therapy in 126 patients with normal ovarian reserve function after operation for benign ovarian tumor[J]. *Acta Universitatis Medicinalis Anhui*, 2022, 57(10): 1675-1679.
- [11] 卞倩, 杨淑梅, 杨亮. 三联序贯方案治疗滋养细胞肿瘤对卵巢功能及疗效的影响[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2020, 27(5): 26-29.
- BIAN Qian, YANG Shumei, YANG Liang. Effect of triple sequential regimen on ovarian function and efficacy of trophoblastic tumor[J].

- Chinese Journal of Clinical Oncology and Rehabilitation, 2020, 27(5): 26-29.
- [12] 徐臻, 王璐, 杨琳俐, 等. 5-氟尿嘧啶联合顺铂、长春新碱治疗妊娠滋养细胞肿瘤的疗效分析[J]. *现代妇产科进展*, 2021, 30(5): 355-359.
- XU Zhen, WANG Lu, YANG Linli, *et al.* Efficacy of 5-fluorouracil combined with cisplatin and vincristine in the treatment of gestational trophoblastic tumor[J]. *Progress in Obstetrics and Gynecology*, 2021, 30(5): 355-359.
- [13] DENG Y H, JIANG Y, WANG Z Y, *et al.* Long short-term memory and Logistic regression for mortality risk prediction of intensive care unit patients with stroke[J]. *Journal of Peking University (Health Sciences)*, 2022, 54(3): 458-467.