

- [35] LIM Y Y, MARUFF P, BARTHÉLEMY N R, et al. Association of BDNF val66met with tau hyperphosphorylation and cognition in dominantly inherited alzheimer disease[J]. JAMA Neurol, 2022, 79(3): 261-270.
- [36] LIU X Y, LU Q, OUYANG X P, et al. Apelin-13 increases expression of ATP-binding cassette transporter A1 via activating protein kinase C  $\alpha$  signaling in THP-1 macrophage-derived foam cells[J]. Atherosclerosis, 2013, 226(2): 398-407.

[收稿日期: 2022-04-25]

[责任编辑: 郭海婷 英文编辑: 阳雨君]

DOI: 10.19296/j.cnki.1008-2409.2022-04-036

## 耐药性妊娠滋养细胞肿瘤相关发病机制和治疗的研究进展<sup>①</sup>

张庆华, 杨冰<sup>②</sup>

(桂林医学院附属医院, 广西 桂林 541001)

**摘要** 妊娠滋养细胞肿瘤(GTN)是一组来源于胎盘滋养细胞异常增殖的恶性肿瘤,可继发于葡萄胎妊娠,也可继发于足月妊娠、早产、异位妊娠或流产。尽管GTN对化疗高度敏感,但化疗药物耐药后的处理是困扰妊娠滋养细胞肿瘤治疗的主要因素。研究表明,在GTN中,低危及高危患者对一线化疗的耐药发生率分别为10%~20%和20%~30%<sup>[1]</sup>。因此,本文将对耐药性妊娠滋养细胞肿瘤的发生机制和治疗做一综述,以期对妊娠滋养细胞肿瘤有更全面深入了解认识,为耐药妊娠滋养细胞肿瘤治疗方案的选择提供新的思路。

**关键词:** 妊娠滋养细胞肿瘤;化学治疗;耐药

中图分类号: R714

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2022)04-0151-06

### Advances on relevant pathogenesis and treatment of drug-resistant gestational trophoblastic neoplasm<sup>①</sup>

ZHANG Qinghua, YANG Bing<sup>②</sup>. (The Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541001, China)

**Abstract:** Gestational trophoblastic neoplasm (GTN) is a group of malignant tumors derived from abnormal proliferation of placental trophoblastic cells, which can be secondary to hydatidiform mole pregnancy, also secondary to full-term pregnancy, premature birth, ectopic pregnancy or abortion. Although GTN is highly sensitive to the chemotherapy, the treatment after chemotherapy drug resistance is the major factor disturbing the treatment of GTN. Studies have shown that in GTN, the incidence of chemotherapy drug resistance in low-risk and high-risk patients is 10%~20% and 20%~30%, respectively<sup>[1]</sup>. Therefore, the

① 基金项目: 广西自然科学基金面上项目(2018GXNSFAA281170)。

② 通信作者: 杨冰, E-mail: dyb531425@sina.com。

authors in this paper will review the pathogenesis and treatment of the drug-resistant, in order to have a comprehensive and in-depth understanding of GTN, and provide new ideas for the selection of chemotherapy drug-resistant GTN treatment.

**Keywords:** gestational trophoblastic neoplasm (GTN); chemotherapy; drug resistance

妊娠滋养细胞肿瘤 (gestational trophoblastic neoplasm, GTN) 是首个能通过化疗达到治愈的妇科实体肿瘤。由于各种原因及机制,使一部分患者对化疗产生耐药,耐药后处理棘手,甚至治疗无效,病情加重还可导致死亡。目前,世界范围内已报道了多种补救性化疗方案,但是各种化疗方案的有效性和带来的不良反应仍需要进一步研究,对这类患者化疗耐药的发生机制研究及治疗仍然是当今妊娠滋养细胞肿瘤诊疗中的热点及难题<sup>[2-3]</sup>。

## 1 妊娠滋养细胞肿瘤的诊断标准及分类

目前,关于妊娠滋养细胞肿瘤耐药定义没有统一的标准。有研究认为,妊娠滋养细胞肿瘤耐药的定义首先是在连续2个化疗疗程结束后,下1个化疗疗程前,评估血 $\beta$ -hCG值和影像学检查两个指标,若血 $\beta$ -hCG未呈1个对数下降或呈平台期甚至呈上升,或者影像学检查提示病灶未见缩小反而增大甚至出现新发的肿瘤病灶及转移则诊断为耐药<sup>[4]</sup>。肿瘤化疗耐药分为两大类:①原发性(先天性)耐药。此类耐药是指机体组织细胞在没有接触药物时已存在耐药,治疗开始时肿瘤细胞对药物不敏感,与药物的使用无关。②继发性(获得性)耐药。此类耐药指的是肿瘤细胞初始对化疗药物敏感,但经过数个疗程的进一步治疗之后,药物的疗效逐渐降低,产生不敏感的现象。妊娠滋养细胞肿瘤化疗耐药一般为获得性耐药,进一步细分为原药耐药和多药耐药两种现象<sup>[5]</sup>。原药耐药是肿瘤细胞对一种抗肿瘤药物产生抗药性后,对非同类型药物仍敏感,一般更换化疗药物或化疗方案仍可获得治愈效果。低危妊娠滋养细胞肿瘤耐药一般属于此类,氟尿嘧啶(5-FU)、放线菌素、甲氨蝶呤一般不发生交叉耐药<sup>[6]</sup>。单药化疗耐药后可改用另一种单药。多药耐药(multidrug resistance, MDR)指肿瘤细胞对一种化疗药物产生耐药后,对其他结构和功能不同的化疗药物也产生交

叉耐药,是肿瘤化疗失败的主要原因,难治性、复发性妊娠滋养细胞肿瘤患者发生的耐药大多属于此类<sup>[5]</sup>。

## 2 妊娠滋养细胞肿瘤化疗耐药的机制

妊娠滋养细胞肿瘤化疗耐药的机制复杂。其中细胞内药物外排,胞内药物重新分布及细胞内的解毒系统启动被认为是妊娠滋养细胞肿瘤化疗耐药的重要机制。

### 2.1 细胞内药物外排及胞内药物重新分布导致耐药

此过程涉及转运蛋白超家族(ATP binding cassette, ABC), ABC转运蛋白的异常表达是肿瘤细胞产生化疗耐药的重要原因,在ABC转运蛋白中,与肿瘤耐药相关研究最多的是P-gp(P-glycoprotein, P-gp)、多药耐药相关蛋白(multi-drug resistance related protein, MRP)。P-gp与肿瘤耐药的机制主要是参与药物外排的作用,化疗药物进入肠道及细胞后与P-gp结合,依靠ATP水解产生的能量将药物外排出细胞,降低药物在肠道的吸收和在肿瘤细胞内的堆积,导致化疗药物耐药性的产生<sup>[7]</sup>。冯凤芝等<sup>[8]</sup>在JEG-3/Vp-16耐药细胞株中发现人肿瘤坏死因子- $\alpha$ 基因通过调节P-gp蛋白的表达逆转癌细胞耐药。Zhang等<sup>[9]</sup>发现JAR MDR细胞株中存在P-gp介导的Vp-16耐药。

MRP可以改变细胞质和细胞器的pH,依靠ATP水解产生的能量,逆浓度梯度转运带负电荷的化疗药物,降低抗肿瘤药物在肿瘤细胞内的堆积,使得胞内药物的有效浓度降低,从而导致肿瘤细胞耐药。同时,MRP能导致抗肿瘤药物在细胞内重新分布,使细胞毒抗肿瘤药物远离药物靶点,导致药物对细胞内的药物靶点无法起作用,间接导致耐药<sup>[10]</sup>。Pascolo等<sup>[11]</sup>通过免疫印迹及免疫荧光发现在人胎盘合体滋养细胞上存在MRP的高表达,提示MRP

与妊娠滋养细胞肿瘤的耐药有关。

## 2.2 细胞内的解毒系统启动导致耐药

谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 作为维持生物体内氧化还原平衡状态最为重要的小分子活性寡肽,具有抗氧化的作用,在多种肿瘤中 GSH 水平明显增高<sup>[12]</sup>。消除活性氧 (reactive oxygen species, ROS)、解毒药物或参与 DNA 修复过程等机制促进肿瘤细胞耐药,耗竭 GSH 或下调 GSH 系统代谢酶 (如 GST、GGT、GPX、GSR 等) 可有效逆转肿瘤耐药,使耐药肿瘤细胞恢复化疗敏感性。陈亚侠等<sup>[13]</sup> 在对 JAR/MTX 细胞株特性的研究中指出, GST- $\pi$  在 JAR/MTX 细胞中的表达高于 JAR 细胞,长时间接触甲氨蝶呤后 JAR 细胞表达 GST- $\pi$  增加,以对抗药物对细胞产生的副作用,诱导肿瘤耐药。GST- $\pi$  除了直接对甲氨蝶呤解毒外,还可以通过抑制丝裂原激活蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MARK) 通路来抑制肿瘤细胞凋亡,从而促进肿瘤细胞耐药<sup>[14]</sup>。有研究指出,当 GSH 丢失,或 GSH 和氧化型谷胱甘肽 (oxidized glutathione, GSSG) 比值降低时,会增加氧化应激水平和肿瘤易感性,而 GSH 水平的升高会增加癌细胞的抗氧化能力,使其对化疗更有耐受性<sup>[15]</sup>。

## 3 耐药性妊娠滋养细胞肿瘤化疗方案的选择

妊娠滋养细胞肿瘤发生化疗耐药后,为提高患者治愈率及生存率,需及时更改化疗方案。高危耐药性妊娠滋养细胞肿瘤同时需辅以手术治疗、放射治疗、靶向给药等联合的综合治疗。

### 3.1 低危耐药性妊娠滋养细胞肿瘤的化疗方案

低危妊娠滋养细胞肿瘤患者出现化疗耐药后,需及时更改化疗方案。对单药耐药者,一般可改用另一种单药化疗,甲氨蝶呤与放线菌素是副作用小,疗效比较可靠的两种化疗药物。有研究结果显示,在 GNT 中,出现 MTX 耐药,换用 Act-D 完全缓解率约为 75%<sup>[16]</sup>。低危性妊娠滋养细胞肿瘤在甲氨蝶呤耐药后,予放线菌素补救化疗,化疗后血清学缓解率约为 68.7%<sup>[17]</sup>。同时,也有学者在低危 GNT 初始治疗中采用甲氨蝶呤/放线菌素序贯治疗,其治愈率

约为 85%<sup>[18]</sup>。有研究显示,即使在低危 GNT 治疗中甲氨蝶呤、放线菌素发生双重耐药,仍可以通过联合化疗来补救,其缓解率约为 98.6%<sup>[17]</sup>。综上所述,笔者认为,在治疗低危妊娠滋养细胞肿瘤中,使用甲氨蝶呤耐药后选用放线菌素是合理的,如再次发生放线菌素耐药,改用联合化疗来补救,如 EMA-CO 方案,也不会影响患者预后。也有研究指出,甲氨蝶呤耐药后血清人绒毛膜促性腺激素 (HCG) 水平可指导补救化疗方案的选择,血清 HCG < 100 U/L 和血清 HCG > 100 U/L 时可分别选用放线菌素和联合化疗<sup>[3]</sup>。Mcneish 等<sup>[19]</sup> 研究发现,甲氨蝶呤耐药后的挽救化疗,发现耐药后血清 HCG < 100 U/L 的患者,更换放线菌素血清缓解率达到 86%;而耐药后血清 HCG > 100 U/L 的患者,更换放线菌素血清缓解率为 78.6%;而更改为 EMA-CO 联合化疗方案者,其完全缓解率为 98.9%。EMA/CO 方案治疗后病灶持续存在的患者,可行病灶切除,降低肿瘤负荷,减少耐药,提高治疗效果。

### 3.2 高危耐药性妊娠滋养细胞肿瘤的化疗方案

高危耐药性妊娠滋养细胞肿瘤中最常使用的方案为 EMA-CO 或以氟尿嘧啶为主的联合化疗方案,其中 EMA-CO 方案为首选方案,然而约 25% 的高危耐药性妊娠滋养细胞肿瘤患者对该方案耐药<sup>[20]</sup>。对于耐药的病例,可以选择 EP-EMA (依托泊甙、甲氨蝶呤、放线菌素 D、依托泊甙、顺铂)、FAEV (长春新碱、氟尿苷、依托泊甙、放线菌素 D)、FA (氟尿嘧啶、放线菌素 D)、VIP/ICE (异环磷酰胺、依托泊甙、顺铂)、MBE (甲氨蝶呤、博来霉素、依托泊甙)、BEP (博来霉素、依托泊甙、顺铂)、TP/TE (紫杉醇、顺铂/紫杉醇、依托泊甙) 等方案。临床首选 EP-EMA 方案,EP-EMA 方案耐药后则选择 TP/TE、FAEV、BEP 等,对 EMA-CO 耐药者改为 EP-EMA,其治疗后疾病缓解率在 75% ~ 85%<sup>[21]</sup>。但约 40% 患者会出现 III、IV 级化疗的不良反应,从而限制了其临床应用。万希润等<sup>[22]</sup> 指出,EMA-CO 耐药后选择 FAEV 作为补救化疗方案,其有效率为 65%。紫杉醇作为新一代植物碱类抗肿瘤药物,对耐药的妊娠滋养细胞肿瘤患者亦有效。田树旭等<sup>[23]</sup> 采用紫杉醇联合铂类治疗耐药的 GTN 患者,其缓解率为 72.0%,其不良反应

主要为骨髓抑制、肝肾功能损害、消化道反应等。孙丽丽等<sup>[24]</sup>也报道了高危 GTN 发生耐药后,选用 BEP 方案,其缓解率为 91.9%,而且化疗作用相对较轻,易于临床应用及推广。目前,国内外学者在积极寻找化疗效果确切,副作用小的方案来治疗高危耐药性妊娠滋养细胞肿瘤。高危耐药性妊娠滋养细胞肿瘤出现耐药后,大多数患者伴远处转移,下一步治疗的原则是综合治疗,挽救性化疗为主,并同时运用手术、放疗等治疗方式。有研究显示,治疗高危耐药性妊娠滋养细胞肿瘤,给予 EP-EMA 进行挽救性化疗,并结合手术、放疗切除持续存在的病灶,高危耐药性妊娠滋养细胞肿瘤的治愈率可达 80%~90%<sup>[25]</sup>。

### 3.3 手术治疗

尽管耐药性妊娠滋养细胞肿瘤患者的首选方案仍是挽救性化疗,但对于部分患者,经挽救化疗后,子宫病灶或转移病灶持续存在,针对这部分患者手术治疗发挥着重要作用。手术可切除孤立的病灶,增加化疗敏感性,改善患者的预后。研究发现,约 50%的高危耐药性妊娠滋养细胞肿瘤患者需手术干预达到治愈<sup>[26]</sup>。对可疑子宫病灶耐药,手术治疗方式有子宫病灶切除术和子宫切除术。对于年轻有生育要求者,可采用子宫病灶剔除。国内有研究指出,子宫病灶剔除术后 80%的患者可妊娠,对于无生育要求的患者,可行全子宫切除术,以提高疗效,缩短化疗疗程,降低化疗药物副作用<sup>[3]</sup>。手术时机一般在 HCG 水平低且耐药病灶局限于子宫时,但是若子宫病灶侵袭能力强,导致子宫穿孔或腹腔内出血,需紧急手术治疗。对于持续存在的转移病灶,手术治疗方式有:①肺叶切除术<sup>[27]</sup>。耐药性妊娠滋养细胞肿瘤患者发生肺转移后,实行肺叶切除术,能够提高耐药患者的治疗效果。北京协和医院报道了对 28 例存在肺转移的耐药性妊娠滋养细胞肿瘤患者实行肺叶切除术,其完全缓解率为 79%<sup>[28]</sup>。Ngu 等<sup>[29]</sup>提出,肺叶切除的指征为血 HCG<1 000 U/L,原发病灶已控制,肺部孤立耐药病灶,其他部位无转移灶。同时,为预防术中扩散,手术前后需应用化疗药物。②开骨板减压术、颅内病灶切除术。研究认为,手术可控制颅内高压、急性肿瘤破裂出血等危及生命的急症情况<sup>[30]</sup>。③其他部位转移病灶切除术。由于

化疗药物无法在肿块内部达到有效的治疗浓度,手术可切除化疗耐药的病灶,提高治疗效果。

### 3.4 其他治疗

3.4.1 放射治疗 放射治疗作为一种局部治疗手段,必须与全身化疗联合才能提高疗效。且放射治疗有一定的后遗症,因此其应用具有局限性。原则上化疗能消除的病灶,手术能切除到的部位,尽量不用放疗。目前,临床上放疗常常适用于肺部大块转移且手术不易切除的耐药病灶及肝脑多个转移的耐药病灶<sup>[31]</sup>。

3.4.2 纳米靶向给药 随着生物技术的发展,纳米技术广泛应用于肿瘤化疗、基因治疗等医学各个领域。纳米材料作为载体将药物包封于亚微粒中,形成复合物,有助于实现药物的稳定性和控释作用,并且纳米材料能够增加生物膜透过性,改变药物在体内的分布,提高生物利用度等。游离的药物分子被细胞膜上的药泵识别,很容易被泵出胞外,而包裹着纳米颗粒的药物主要通过内吞作用进入细胞,有效地避免了耐药细胞的外排作用,维持了细胞内药物的浓度<sup>[32]</sup>。除此之外,纳米药物载体经过修饰,还具有靶向性运输的特点<sup>[33]</sup>。维生素 C 棕榈酸酯能产生 ROS,从而杀伤癌细胞,聚乙二醇具有良好的亲水性和柔顺性,能够改善药物的药代动力学和药效学特性,将其修饰到靶向纳米制剂表面能够增加药物在体内的滞留时间和浓度。由此,新型纳米载体 PEG-LAP 包裹 MTX 形成载药颗粒 PEG-LAPMTX,利用维生素 C 棕榈酸酯能产生 ROS 的特性,降低肿瘤细胞内 GSH 含量,进而恢复耐药性妊娠滋养细胞对化疗药物的敏感性,利用其被动靶向作用和对不同 pH 的响应能力使药物在肿瘤部位定向释放,以期能够恢复耐药妊娠滋养细胞对化疗药物敏感性,减小药物产生的副作用<sup>[34]</sup>。

## 4 结语

综上所述,妊娠滋养细胞肿瘤化疗耐药是一个极为复杂的过程,不同个体产生的耐药机制不同。因此,应根据既往的治疗情况制定个体化的治疗方案。低危妊娠滋养细胞肿瘤患者单药化疗耐药可根据 HCG 水平改用其他单药化疗或联合化疗,高危妊

妊娠滋养细胞肿瘤联合化疗耐药后则改用其他联合方案,同时辅以手术治疗、放射治疗、靶向给药等联合的综合治疗,以稳定患者病情,改善患者的预后。

#### 参考文献:

- [1] WANG J, SHORT D, SEBIRE N J, et al. Salvage chemotherapy of relapsed or high-risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN) with paclitaxel/cisplatin alternating with paclitaxel/etoposide (TP/TE) [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(9): 1578-1583.
- [2] 狄文, 张梅莹. 妊娠滋养细胞肿瘤耐药和复发的影响因素和处理[J]. *实用妇产科杂志*, 2019, 35(6): 410-412.
- [3] 吕卫国. 复发性耐药性妊娠滋养细胞肿瘤的诊治[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2015, 31(3): 220-223.
- [4] 宋鸿钊. 滋养细胞肿瘤学[J]. *中国临床医生杂志*, 2020, 48(11): 1389.
- [5] 赵峻, 向阳. 耐药性滋养细胞肿瘤预后评估及随访[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2015, 31(3): 223-226.
- [6] 冯凤芝, 向阳. 耐药性及复发性妊娠滋养细胞肿瘤的诊治[J]. *实用妇产科杂志*, 2009, 25(5): 267-269.
- [7] LI W, ZHANG H, ASSARAF Y G, et al. Overcoming ABC transporter-mediated multidrug resistance: molecular mechanisms and novel therapeutic drug strategies[J]. *Drug Resist Updat*, 2016, 27: 14-29.
- [8] 冯凤芝, 向阳, 张卫光, 等. 人肿瘤坏死因子- $\alpha$  基因转导绒癌耐药细胞系体外耐药逆转的研究[J]. *肿瘤*, 2003(4): 283-286.
- [9] ZHANG Y, ZHOU J, XU W, et al. JWA sensitizes P-glycoprotein-mediated drug-resistant choriocarcinoma cells to etoposide via JNK and mitochondrial-associated signal pathway[J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2009, 72(11-12): 774-781.
- [10] ROUNDHILL E A, BURCHILL S A. Detection and characterisation of multi-drug resistance protein 1 (MRP-1) in human mitochondria[J]. *Br J Cancer*, 2012, 106(6): 1224-1233.
- [11] PASCOLO L, FERNETTI C, GARCIA-MEDIAVILLA M V, et al. Mechanisms for the transport of unconjugated bilirubin in human trophoblastic BeWo cells[J]. *FEBS Lett*, 2001, 495(1-2): 94-99.
- [12] TONG L, CHUANG C C, WU S, et al. Reactive oxygen species in redox cancer therapy[J]. *Cancer Lett*, 2015, 367(1): 18-25.
- [13] 陈亚侠, 谢幸, 陈怀增, 等. 人绒毛膜癌甲氨蝶呤耐药细胞株的建立及其特性的研究[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2004(2): 51-55, 78.
- [14] TOWNSEND D M, TEW K D. The role of glutathione-S-transferase in anti-cancer drug resistance[J]. *Oncogene*, 2003, 22(47): 7369-7375.
- [15] 武一凡, 卢娜. 基于细胞氧化还原平衡的抗肿瘤新靶点及其药物的研究进展[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(30): 78-79, 81.
- [16] 王丽娟, 冯凤芝, 林仲秋. 《2020 NCCN 妊娠滋养细胞肿瘤临床实践指南(第一版)》解读[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2020, 36(1): 74-79.
- [17] 许海娟. 耐药、复发妊娠滋养细胞肿瘤病例回顾性分析[D]. 芜湖: 皖南医学院, 2019.
- [18] GOLDSTEIN D P, BERKOWITZ R S. Current management of gestational trophoblastic neoplasia[J]. *Hematology and Oncology Clinics of North America*, 2012, 26(1): 111-131.
- [19] MCNEISH I A, STRICKLAND S, HOLDEN L, et al. Low-risk persistent gestational trophoblastic disease: outcome after initial treatment with low-dose methotrexate and folinic acid from 1992 to 2000[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(7): 1838-1844.
- [20] 于海林, 奚美丽, 李俊, 等. 高危型妊娠滋养细胞肿瘤的评估与治疗[J]. *中国癌症杂志*, 2015, 25(7): 529-534.
- [21] MAO Y, WAN X, LV W, et al. Relapsed or refractory gestational trophoblastic neoplasia treated with the etoposide and cisplatin/etoposide, methotrexate, and actinomycin D (EP-EMA) regimen[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2007, 98(1): 44-47.
- [22] 万希润, 向阳, 杨秀玉, 等. FAEV 化疗方案治疗高危型耐药性妊娠滋养细胞肿瘤的疗效分析[J]. *中华妇产科杂志*, 2006(2): 88-90.
- [23] 田树旭, 杨隽钧, 任彤, 等. 紫杉醇联合铂类治疗持续耐药及复发性妊娠滋养细胞肿瘤的疗效分析[J]. *实用妇产科杂志*, 2014, 30(10): 764-767.
- [24] 孙丽丽, 乐珍, 刘国炳. BEP 方案治疗高危耐药性妊娠滋养细胞肿瘤 37 例临床分析[J]. *山东医药*, 2013, 53(44): 77-79.
- [25] 李春梅, 李幼飞, 贾红梅. 化疗联合手术治疗耐药性妊娠滋养细胞肿瘤的临床分析[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2020, 34(1): 55-59.
- [26] LURAIN J R. Gestational trophoblastic disease II: classification

- cation and management of gestational trophoblastic neoplasia[J]. Am J Obstet Gynecol, 2011, 204(1): 11-18.
- [27] 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.
- [28] 曹杨, 向阳, 冯凤芝, 等. 肺叶切除术治疗妊娠滋养细胞肿瘤肺转移的疗效分析[J]. 中华妇产科杂志, 2008, (12): 928-930.
- [29] NGU S F, CHAN K L, et al. Management of chemoresistant and quiescent gestational trophoblastic disease[J]. Curr Obstet Gynecol Rep, 2014, 3(1): 84-90.
- [30] 袁航, 张师前. 手术在妊娠滋养细胞肿瘤治疗中的作用[J]. 实用妇产科杂志, 2019, 35(6): 418-420.
- [31] ANANTHARAJU A A, PALLAVI V R, BAFNA U D, et al. Role of salvage therapy in chemo resistant or recurrent high-risk gestational trophoblastic neoplasm[J]. Int J Gynecol Cancer, 2019, 29(3): 547-553.
- [32] SU X, GAO C, SHI F, et al. A microemulsion co-loaded with schizandrin a-docetaxel enhances esophageal carcinoma treatment through overcoming multidrug resistance[J]. Drug Delivery, 2017, 24(1): 10-19.
- [33] CHEN Q, XU M, ZHENG W, et al. Se/Ru-decorated porous metal-organic framework nanoparticles for the delivery of pooled siRNAs to reversing multidrug resistance in taxol-resistant breast cancer cells[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2017, 9(8): 6712-6724.
- [34] 李劲草, 孙岚, 姜爽, 等. 纳米药物释放系统在肿瘤组织中增强的透过与滞留效应及其影响因素[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2015, 29(1): 164-169.
- [收稿日期: 2022-01-23]  
[责任编辑: 郭海婷 英文编辑: 阳雨君]

DOI: 10.19296/j.cnki.1008-2409.2022-04-037

## OCTA 在原发性开角型青光眼眼底微循环改变中的应用现状<sup>①</sup>

刘晓辉, 秦程<sup>②</sup>

(桂林医学院第二附属医院眼科, 广西 桂林 541199)

**摘要** 原发性开角型青光眼(POAG)是青光眼的常见类型,其发病隐匿、早期症状不明显,患者就诊时往往已经进展到晚期,对视力损害极大。视力下降、视野改变、视网膜神经纤维层厚度的改变等是POAG的主要诊断依据,早期缺乏有效的监测工具。近年来,OCTA技术以安全无创、无不良作用,能快速清晰实时成像为主要特点,已广泛应用于眼科临床,成为POAG早期监测眼底损害的全新手段,其也可用于评价疗效与随访。本文就OCTA在原发性开角型青光眼眼底微循环改变中的临床应用进行简要综述。

**关键词:** 原发性开角型青光眼;光学相干断层扫描血管成像;微循环

中图分类号: R775

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2022)04-0156-05

① 基金项目: 桂林医学院中青年教职工科研能力提升项目(2018glmcy102)。

② 通信作者: 秦程, E-mail: 13977306440@163.com。