

· 短篇论著 ·

血清 β 绒毛膜促性腺激素、孕酮及雌二醇检测用于早期异位妊娠诊断的价值

张映辉 钟梅

【摘要】 目的 探讨外周血 β 绒毛膜促性腺激素(β -HCG)、孕酮和雌二醇单指标和多元指标联合应用在预测早期异位妊娠中的价值。方法 分别选取53例临床确诊为异位妊娠的患者及同期就诊的早孕患者进行病例对照研究。所有患者于就诊当天通过化学发光分析法检测外周血 β -HCG、孕酮和雌二醇水平,48 h后再次检测血 β -HCG。通过ROC曲线,确定各指标诊断异位妊娠的最佳阈值,并评价三种指标各种组合对异位妊娠诊断的准确性。结果 (1)异位妊娠组,48 h β -HCG 比值、孕酮及雌二醇水平分别为 (1.22 ± 0.47) ng/ml, (4.87 ± 1.25) ng/ml 和 (528.59 ± 80.15) pg/ml,均明显低于正常早孕组($P < 0.05$): (2.18 ± 0.39) ng/ml, (15.37 ± 8.42) ng/ml 和 (1431.63 ± 328.47) pg/ml;(2)ROC曲线确定的最佳阈值显示:血48 h β -HCG 比值1.91,孕酮8.46 ng/ml,雌二醇768.73 pg/ml;(3)单指标检测显示早期诊断异位妊娠的灵敏度依次为:血 β -HCG 比值84.91%,孕酮80.12%,雌二醇75.35%;(4)多元指标联合应用以 β -HCG 比值+孕酮+雌二醇的并联试验灵敏度最高(92.46%)。结论 异位妊娠的血清 β -HCG 比值、孕酮及雌二醇水平显著低于正常宫内妊娠;各指标对异位妊娠的诊断均有一定价值,但三项指标联合应用可进一步提高异位妊娠诊断灵敏度。

【关键词】 绒毛膜促性腺激素, β 亚单位,人; 孕酮; 雌二醇; 妊娠,异位; 宫内妊娠

异位妊娠(ectopic pregnancy, EP)是指受精卵种植在子宫体腔以外部位的妊娠,是妊娠头3个月中孕妇死亡的重要原因,占与妊娠相关的4.9%^[1]。近年来EP的发病率逐年上升,已占妊娠总数的2%,其中95%以上为输卵管妊娠^[2]。早期的临床表现不明显甚至没有阳性症状体征,又难以在影像学上得到证据,使得EP的早期诊断较为棘手。资料表明,有40%~50%的EP在急诊初诊中被漏诊和误诊^[3]。因此,早期诊断EP,及早采取保守性治疗,避免手术切除输卵管,对保全患者的生育功能和提高以后的受孕率具有重要意义。

目前,能否通过生化指标早期诊断EP逐渐成为人们研究的热点。本课题通过回顾性地研究血清 β 绒毛膜促性腺激素(β -HCG)、孕酮及雌二醇在EP和正常早孕患者中的水平及相互关系,以探讨这三种生化指标的血清检测在EP早期诊断中的应用价值。

一、对象与方法

1. 研究对象:选取2005年1月至2011年1月在佛山市禅城区中心医院就诊并行开腹手术或腹腔镜手术治疗,术后经病理证实为EP的53例患者作为病例组,其中98.11%(52例)为输卵管妊娠(另外一例为卵巢妊娠);36例壶腹部妊娠,11例峡部妊娠,3例伞端妊娠,2例间质部妊娠;17例患者发生输卵管妊娠破裂。按照年龄、孕产次、孕龄配对原则,随机抽取与EP组同期就诊的依子宫增大与停经时间相符、超声证实为正常早孕的53例患者作为对照组。要求所有患者孕周均 ≤ 10 周,均无妊娠并发症。EP组和正常早孕组患者在年龄、身高、体重、孕产次、孕周等基本情况的比较均无统计学差异($P > 0.05$),见表1。

表1 早期异位妊娠组和正常妊娠组的一般情况比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 年龄(岁) | 身高(cm) | 体重(kg) | 孕周(周) |
|-------|----|------------------|-------------------|------------------|-----------------|
| 异位妊娠组 | 53 | 28.72 \pm 1.51 | 157.45 \pm 5.37 | 59.48 \pm 6.34 | 6.97 \pm 2.16 |
| 正常妊娠组 | 53 | 29.13 \pm 1.41 | 156.93 \pm 4.82 | 58.97 \pm 7.15 | 7.16 \pm 1.94 |
| P值 | | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 |

2. 方法:于就诊时详细询问病史,做妇科检查,查尿妊娠试验,盆腔超声检查,同时于就诊当天以干燥管抽取静脉血6 ml,用化学发光分析法测定血清 β -HCG、孕酮及雌二醇,48 h后再次检测血 β -HCG。48 h β -HCG 比值 = β -HCG 48 h 测定值/ β -

HCG 0 h 测定值。

3. 统计学分析:研究采用 SPSS 16.0 统计软件进行统计分析,计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为有统计学差异。应用 ROC 曲线确定 β -HCG 比值、孕酮和雌二醇的最佳诊断界点,并评价它们对异位妊娠诊断的灵敏性和特异性^[4]。

指标联合应用诊断法有串联法和并联法两种:串联法是指所联合指标均低于既定诊断界点才能确诊为异位妊娠;并联法是指所联合指标中任何一项指标低于既定诊断界点就能确诊为异位妊娠。

二、结果

1. EP 组与正常早孕组外周血 48 h β -HCG 比值、孕酮和雌二醇的水平比较:各组就诊当日及 48 h 后 β -HCG 对比发现,当血 β -HCG < 2000 IU/L 时 EP 组有 4 例(7.55%)呈现倍增现象,其余 47 例 EP 患者均无倍增现象;正常宫内早孕组有 50 例患者呈现 48 h 血 β -HCG 倍增现象。由表 2 可知,EP 组与正常早孕组外周血 48 h β -HCG 比值、孕酮和雌二醇的测定值差异具有统计学意义($P < 0.01$)。

表 2 早期异位妊娠组与正常妊娠组外周血 β -HCG 比值、孕酮和雌二醇的比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | β -HCG 比值 | 孕酮 (ng/ml) | 雌二醇 (pg/ml) |
|-------|----|-----------------|------------------|----------------------|
| 异位妊娠组 | 53 | 1.22 \pm 0.47 | 4.87 \pm 1.25 | 528.59 \pm 80.15 |
| 正常妊娠组 | 53 | 2.18 \pm 0.39 | 15.37 \pm 8.42 | 1431.63 \pm 328.47 |
| t 值 | | 5.63 | 19.76 | 11.32 |
| P 值 | | < 0.01 | < 0.01 | < 0.01 |

2. ROC 曲线分析:外周血 β -HCG 48 h 比值、孕酮及雌二醇的 ROC 曲线显示,检测血的 β -HCG 48 h 比值的诊断准确度最高(曲线下面积 AUC = 0.87),其次为孕酮(AUC = 0.84),再次为雌二醇(AUC = 0.79)。根据 ROC 曲线的特性,选择 1.91 为 β -HCG 48 h 比值诊断异位妊娠的诊断界点,此时灵敏度为 84.91%,特异度为 94.35%;选择 8.46 ng/ml 为孕酮的最佳临界点,其灵敏度和特异度分别为 80.12% 和 76.32%;选择 768.73 pg/ml 为雌二醇的诊断界点,灵敏度和特异度分别为 75.35% 和 69.23%。

3. 外周血 48 h β -HCG 比值、孕酮和雌二醇联合应用对 EP 的诊断准确率:由表 3 可见,串联法指标联合应用可以明显提高诊断的特异性(β -HCG 比值 + 孕酮 + 雌二醇三项串联可高达 96.98%),但灵敏度却明显降低;并联法指标联合应用可以明显提高诊断的灵敏度,尤其 β -HCG 比值 + 孕酮 + 雌二醇三项并联可高达 92.64%。

表 3 48 h β -HCG 比值、孕酮和雌二醇联合应用对异位妊娠诊断的准确性(%)

| 联合试验 | 检测项目 | 灵敏度 | 特异度 | 漏诊率 | 误诊率 |
|------|----------------------------|-------|-------|-------|-------|
| 串联试验 | β -HCG 比值 + 孕酮 | 76.31 | 96.21 | 23.69 | 3.79 |
| | β -HCG 比值 + 雌二醇 | 70.42 | 95.67 | 29.58 | 4.33 |
| | 孕酮 + 雌二醇 | 68.71 | 83.21 | 31.29 | 16.79 |
| | β -HCG 比值 + 孕酮 + 雌二醇 | 61.37 | 96.98 | 38.63 | 3.02 |
| 并联试验 | β -HCG 比值 + 孕酮 | 87.34 | 74.19 | 12.66 | 25.81 |
| | β -HCG 比值 + 雌二醇 | 85.57 | 62.37 | 14.43 | 37.63 |
| | 孕酮 + 雌二醇 | 83.68 | 59.94 | 16.32 | 40.16 |
| | β -HCG 比值 + 孕酮 + 雌二醇 | 92.64 | 58.18 | 7.36 | 42.82 |

三、讨论

异位妊娠的早期诊断可以减少威胁孕妇生命的大出血等急症,可以避免输卵管的损伤和切除,可以保留患者的生育功能,还可以避免其他严重并发症。西方国家在 20 世纪 90 年代时的异位妊娠早期诊断率已高达 88%^[5],而在我国的早期诊断率则相差甚远;同时异位妊娠发病率在我国呈不断上升趋势,因此提高早期诊断率是妇产科医师面临的严峻课题。但由于缺乏可靠的早期影像学证据,血清生化指标的检查及监测,在异位妊娠的早期诊断、指导治疗及治疗效果的评价中,受到了越来越多的重视。

HCG 是受精卵着床后,由绒毛滋养层的合体细胞分泌的一种糖蛋白激素,由 α 、 β 两个亚基组成,其中 β -HCG 对妊娠具有特异性。本研究利用电化学发光分析法测孕妇孕早期外周血 β -HCG,发现异位妊娠组 β -HCG 水平和 48 h 上升幅度显著低于正常宫内妊娠组。这可能是由于异位妊娠时,输卵管肌层菲薄,血供差,难以供应绒毛发育所需的营养,滋养细胞的氧合程度差或合体滋养细胞数量少,滋养细胞发育不良,同时部分滋养层细胞坏死,使合体滋养细胞合成 β -HCG 量显著减少,每天升高

幅度也减少。但异位妊娠患者血 β -HCG 值的分布和正常宫内妊娠有很大程度的交叉,所以单次测定不能确诊是否异位妊娠。对疑似异位妊娠的患者应作血 β -HCG 的连续测定,动态观察其增长速率;或者联合检测其他相应生化指标^[6]。本研究以 48 h β -HCG 比值是否小于 1.91 为标准,诊断异位妊娠的灵敏度、特异度分别为 84.91% 和 94.53%。

血清孕酮在妊娠早期是由卵巢黄体 and 妊娠滋养细胞分泌合成的,维持妊娠必要的一种甾体类激素;妊娠 8 周后主要来自胎盘,妊娠 12 周后胎盘完全形成,血清孕酮水平将会迅速升高,因此妊娠 12 周以前,血清孕酮的水平是稳定而且不依赖于孕龄的。异位妊娠患者滋养细胞的活力明显低于正常宫内妊娠组,因而异位妊娠患者孕酮水平较低^[7];同时又可以弥补血 β -HCG 连续动态测定的耗时性,据此发达国家已经将孕酮测定列为妊娠后的常规检查,经此筛选,从而明显提高了异位妊娠的早期诊断率。在该研究中,虽发现两组之间有一定程度的交叉,但这种交叉并未掩盖它们之间差异的显著性,结果表明异位妊娠的血清孕酮水平明显低于正常宫内妊娠($P < 0.01$);孕酮低于 8.46 ng/ml 时,诊断异位妊娠的灵敏度、特异度分别为 80.12% 和 76.32%。

雌二醇主要由卵巢分泌,促使输卵管黏膜上皮细胞分泌活动增加和纤毛生长加快,促进受精卵经输卵管运行至子宫腔。当血清雌二醇水平下降时,受精卵经输卵管运行至子宫腔的时间延长,导致孕卵停留于输卵管的时间较长,从而增加了胚泡着床于输卵管的概率。因此,多数情况下输卵管妊娠患者雌二醇水平较正常宫内妊娠要低^[6]。本研究亦表明异位妊娠组外周血雌二醇水平明显低于正常宫内妊娠组[(528.59 ± 80.15) pg/ml vs. (1431.63 ± 328.47) pg/ml];以低于 768.73 为界值时诊断异位妊娠的灵敏度和特异度分别为 75.35% 和 69.23%。

单一血清 β -HCG、孕酮及雌二醇测定对异位妊娠诊断均具有局限性,那么多元指标联合检测是否可以提高诊断价值呢?本研究发现联合试验确实可以不同程度地提高诊断试验的特异性或灵敏性。串联法虽可以明显提高诊断的特异性(β -HCG 比值 + 孕酮 + 雌二醇三指标串联可高达 96.98%),但灵敏度(61.37%)却明显降低,造成高达 38.63% 的漏诊率;鉴于异位妊娠漏诊的后果严重性,可对漏诊病例造成严重的危害,本课题组推荐使用三指标联合应用,即孕早期外周血 β -HCG、孕酮及雌二醇任何一项指标低于本研究既定界值就考虑为异位妊娠的疑似患者,其灵敏度高达 92.64%,可大大降低异位妊娠的漏诊率;同时结合其他观察和检测从而可提高我国症状不典型异位妊娠的早期诊断率,将异位妊娠的危险性降到最低。

综上所述,孕早期外周血 β -HCG、孕酮及雌二醇三项指标联合检测敏感性高,可对异位妊娠诊断达到早期、敏感的目的,减少患者的风险,挽救患者的生命。但由于试剂、仪器、检测人员、患者个体和地区差异等因素,每个实验室需从本地区出发通过 ROC 曲线确定适合本地区实情的诊断界点,切不可照搬本研究的标准。此外,患者的病情是动态的,更不能只机械地观察这三个指标,只有综合观察患者的症状、体征、超声变化等多方面的指标,才能更及时、更准确地诊断异位妊娠。

参 考 文 献

- [1] Khan KS, Wojdyla D, Say L, et al. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*, 2006, 367: 1066-1074.
- [2] Anorlu RI, Oluwole A, Abudu OO, et al. Risk factors for ectopic pregnancy in Lagos, Nigeria. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2005, 84: 184-188.
- [3] 范江涛, 龙凤宣, 徐红, 等. 血清孕酮检测在异位妊娠诊治中的价值探讨. *实用妇产科杂志*, 2001, 17: 343-345.
- [4] 杨媛, 秦棠妮, 周荣向. 应用 ROC 曲线分析孕酮、 β -HCG 比值在预测异位妊娠中的价值. *临床医学工程*, 2010, 17: 51-52.
- [5] Obed SA, Wilson JB, Elkins TE. Diagnosing unruptured ectopic pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*, 1994, 45: 21-25.
- [6] 董白桦, 黄先亮. 血清生化指标与异位妊娠的转归. *现代妇产科进展*, 2008, 17: 417-419.
- [7] 徐颖. 血清人绒毛膜促性腺激素和孕酮检测在异位妊娠早期诊断中的研究. *中国实用医药*, 2010, 5: 1-3.

(收稿日期: 2011-07-28)

(本文编辑: 戚红丹)

张映辉, 钟梅. 血清 β 绒毛膜促性腺激素、孕酮及雌二醇检测用于早期异位妊娠诊断的价值[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2011, 5(23): 7112-7114.