

明 RSA 患者在传统治疗基础上加用低分子肝素治疗后患者血液流变学指标明显改善。因此,对于血液流变学在以前临床上部分常规检查未找到病因的 RSA 病例上有重大的临床意义,同时也表明应用肝素治疗此类患者安全、有效。

目前血液流变学检查应用于 RSA 的病因研究国内外报道尚不多见,所以该领域还有许多未知等待被发现。RSA 患者在诊治过程中除应做内科、妇科的相关检查外,必须重视做血液流变学指标的检查。对于 RSA 患者的血液黏度升高者应及时采取抗凝治疗,可有效提高妊娠成功率,对 RSA 患者再次妊娠及提高妊娠成功率有很好的临床指导价值。

**参考文献**

[1] 吴绮霞,司徒文慈,沈宇清,等. 小剂量低分子肝素联合泼尼松治疗复发性流产的临床疗效[J]. 现代医院, 2010, 10(5): 81-82.  
 [2] 赵春亭, 赵子文. 临床血液流变学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 219-232.

[3] 罗乐宣, 罗国辉, 杨冀衡, 等. 深圳市 2502 名健康人血液流变学正常参考值的调查研究[J]. 中国血液流变学杂志, 2004, 14(2): 243-246.  
 [4] 余艳红, 黄莺莺. 正常及高龄孕妇血液流变学的变化[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2006, 10(22): 779-781.  
 [5] 唐志琴, 张晓伟. 妊娠高血压综合征患者血液流变学指标的变化[J]. 中国血液流变学杂志, 2000, 10(4): 220-223.  
 [6] 张建平, 董涛威. 保胎药物的临床应用[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2008, 24(6): 422-425.  
 [7] 雅德. 肝素和阿司匹林预防流产[J]. 国外医学情报, 1998, 19(2): 48.  
 [8] 褚红女, 黄荷凤. 肝素在产科中的应用[J]. 中华妇产科杂志, 2003, 38(2): 252-253.  
 [9] 戴华康, 董昱岳, 姚琦玮. 妊高征及妊娠期肝内胆汁淤积症患者血浆肝素水平测定及其变化[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2004, 6(20): 346-348.  
 [10] 王晓东, 刘兴会. 抗凝剂的种类及其在妊娠中的应用[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2006, 22(3): 165-167.

(收稿日期: 2014-02-19 编辑: 庄晓文)

# 血清孕酮及人绒毛膜促性腺激素早期预测异位妊娠的价值

龚惠<sup>1</sup>, 陆文怡<sup>1</sup>, 赵爱民<sup>2△</sup>

<sup>1</sup>上海市长宁区同仁医院妇科(200050); <sup>2</sup>上海交通大学医学院附属仁济医院妇产科(上海 200127)

**【摘要】目的** 研究血清孕酮及人绒毛膜促性腺激素( $\beta$ -hCG)在异位妊娠早期诊断中的预测价值。**方法** 对 146 例异位妊娠患者进行回顾性分析,对比同期来院的宫内妊娠先兆流产以及正常宫内妊娠患者,统计 3 组患者的血清孕酮、48 h 血清  $\beta$ -hCG 的增加幅度,建立受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评价孕酮与  $\beta$ -hCG 在预测异位妊娠中的价值,并评价这两个指标对异位妊娠诊断的准确性。**结果** 异位妊娠组血清孕酮值和 48 h 血清  $\beta$ -hCG 的增加幅度明显低于正常宫内妊娠组和宫内妊娠先兆流产组;孕酮确定诊断异位妊娠的阈值为 10 ng/mL,48 h  $\beta$ -hCG 值的增加幅度为 52.6%。孕酮的敏感度和特异度较高。孕酮和  $\beta$ -hCG 的 ROC 曲线下面积分别为 0.964 和 0.913。**结论** 动态监测血清孕酮及  $\beta$ -hCG 可以预测胚胎着床部位,提高早期异位妊娠的诊断率。尤其对  $\beta$ -hCG 阳性而 B 超宫内宫外均未见孕囊者。血清孕酮和  $\beta$ -hCG 测定对异位妊娠早期诊断有重要意义。推荐血清孕酮以 10 ng/mL、48 h 血清  $\beta$ -hCG 值的增加幅度为 52.6% 作为诊断异位妊娠的临界值。

**【关键词】** 异位妊娠; 孕酮; 血  $\beta$ -hCG; 早期诊断

妊娠时受精卵着床于子宫体腔以外的器官或组织称为异位妊娠(ectopic pregnancy),占妊娠的 2%,异位妊娠近 25 年发病率增加 6 倍<sup>[1]</sup>。早期诊断为异位妊娠保守治疗创造了条件,同时也最大限度地保全了患者的生育功能。目前异位妊娠的诊断方式主要是阴道超声,血中孕酮和人绒毛膜促性腺激素( $\beta$ -hCG)的动态监测。本研究通过对我院妇科诊治的 146 例异位妊娠进行回顾性分析,对比同期来院的宫内妊娠先兆流产病例及正常妊娠病例的血清孕酮、 $\beta$ -hCG 检测结

果,研究血清孕酮值、 $\beta$ -hCG 值之间的相关性,探讨孕酮和  $\beta$ -hCG 早期预测异位妊娠的价值。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 1 月至 2013 年 6 月我院妇科诊治的异位妊娠病例 146 例,对照组选择同期来院的宫内妊娠先兆流产病例 150 例及正常妊娠病例 150 例。其中异位妊娠患者依据病史、体格检查、妊娠试验、超声检查、阴道后穹窿穿刺、手术等方法确诊。所有患者的月经周期正常,有明确的末次月经日期,未服用孕激素并且年龄小于 40 岁。3 组一般情况见表 1。

△通信作者。E-mail: zam0526@yahoo.com.cn

表1 3组一般情况比较  $\bar{x} \pm s$

项目	例数	年龄(岁)	孕周(周)
异位妊娠组	146	28.77 ± 1.82	6.97 ± 2.52
宫内先兆流产组	150	29.54 ± 1.55	7.16 ± 2.04
正常宫内妊娠组	150	29.88 ± 1.53	7.23 ± 2.38
P值		>0.05	>0.05

1.2 研究方法 各组患者来院后即进行血清孕酮及β-hCG检测。此后每隔48h复查直至诊断明确为止。

1.2.1 抽取血样 所有患者就诊当天均抽取静脉血4mL,置于干燥的真空玻璃试管中,自然凝固,离心20min,吸取上层血清应用电化学发光法检测血清孕酮水平及血β-hCG水平。每次取晨间血,由专门检验师检验。

1.2.2 血清孕酮检测 仪器用雅培公司I2000全自动电化学发光分析仪。试剂采用雅培公司生产的专用试剂盒。血β-hCG检测仪器为罗氏公司Cobas e 601全自动电化学发光分析仪,试剂采用罗氏公司生产的专用试剂盒。

1.3 统计学方法 用SPSS 11.5统计软件,采用t检验;计数资料用χ<sup>2</sup>检验。敏感度=真阳性例数/(真阳性例数+假阴性例数),特异度=真阴性例数/(真阴性例数+假阳性例数)。β-hCG值与孕酮值之间的相关性用等级相关分析。应用受试者工作特征曲线(ROC曲线)确定β-hCG值与孕酮值的最佳诊断界点,评价它们对异位妊娠诊断的准确性。

## 2 结果

2.1 3组血清孕酮和24h血清β-hCG水平比较 异位妊娠组的血清孕酮明显低于正常宫内妊娠组和宫内妊娠先兆流产组,差异有统计学意义(P<0.01)。正常宫内妊娠组及宫内妊娠先兆流产组血清孕酮差异无显著(P>0.05)。异位妊娠组的48h血清β-hCG增加幅度明显低于正常宫内妊娠组和宫内妊娠先兆流产组,差异有统计学意义(P<0.01)。正常宫内妊娠组及宫内妊娠先兆流产组48h血清β-hCG增加幅度差异无统计学意义(P>0.05)。见表2。

表2 3组血清孕酮值与48h血清β-hCG值比较  $\bar{x} \pm s$

组别	例数	血清孕酮值 (ng/mL)	48h血清β-hCG 增加幅度(%)
异位妊娠组	146	5.9 ± 4.7	17.0 ± 4.9
宫内妊娠先兆流产组	150	19.8 ± 6.9	56.7 ± 3.7
正常宫内妊娠组	150	21.7 ± 5.5	71.5 ± 6.9

2.2 ROC曲线分析 以血清孕酮和48h血清β-hCG增加幅度预测异位妊娠的ROC曲线(图1)。纵轴为敏感度,横轴为特异度。血清孕酮和48h血清β-hCG增加幅度的ROC曲线下面积分别为0.964和0.913,血清孕酮的ROC曲线下面积略高(图1)。

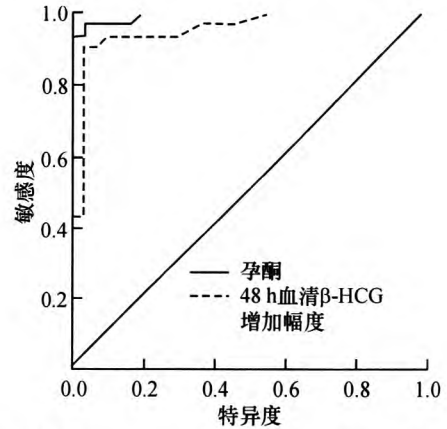


图1 以血清孕酮和48h血清β-hCG增加幅度预测异位妊娠的ROC曲线

以血清孕酮10ng/mL(图2)为诊断界点时,敏感度为96.7%,特异度为96.7%。当血清孕酮值15ng/mL(图3)时,区分异位妊娠与正常宫内早孕的敏感度为89.1%,特异度为98.0%,阳性预测率为97.6%,阴性预测率为90.7%,准确度为93.8%。当血清孕酮临界值取20ng/mL(图4)时,鉴别异位妊娠与正常妊娠的敏感度为96%,即漏诊率为4%。以48h血清β-hCG增加幅度52.6%为诊断界点时,敏感度为93.35%,特异度为96.7%(图5)。

## 3 讨论

早期异位妊娠的临床表现不典型,早期诊断、早期治疗可把对患者的损伤降到最低。阴道超声可及时确定胚胎着床位置和原始心管搏动的有无,可诊断87%~99%的异位妊娠,敏感度为84.4%,特异度为98.9%<sup>[2]</sup>。当血清β-hCG为1000~2000IU/L以上时阴道超声可确认到孕囊<sup>[3]</sup>。孕囊的生长速度为0.8mm/d<sup>[4]</sup>。如果在子宫外确认到卵黄囊的存在,不管是否存在胚胎都诊断为异位妊娠<sup>[5]</sup>。如果在子宫宫腔内确认到孕囊,患异位妊娠的概率将大大地降低。宫内妊娠合并宫外孕的发生率为1:30000~1:2100<sup>[6]</sup>。因此尽管子宫内确认到孕囊,也应仔细检查附件区域<sup>[7]</sup>。

目前异位妊娠的发病原因不清。女性激素可能会影响肌肉活动进而影响卵子在输卵管中的游动。高雌二醇/孕酮比值[例:高雌激素和(或)低孕酮]可引起输卵管峡部肌张力增高导致卵子在输卵管内滞留引起异位妊娠。相反,低雌二醇/孕酮比值会减少输卵管的蠕动因此延迟卵子的游动<sup>[8]</sup>。

血清孕酮是卵巢分泌的性激素,它可促进并维持妊娠,抑制母体对胎儿抗原的免疫反应,促进子宫内膜蜕膜化,有利于胚胎植入和发育,亦可反映滋养细胞功能。异位妊娠时孕酮由滋养层组织分泌,因为异位的滋养细胞发育欠佳,细胞活力下降,黄体功能不足,孕酮只达到正常月经周期黄体期的低限水平,从而异位妊娠孕酮水平大大低于正常宫内妊娠者。早期输

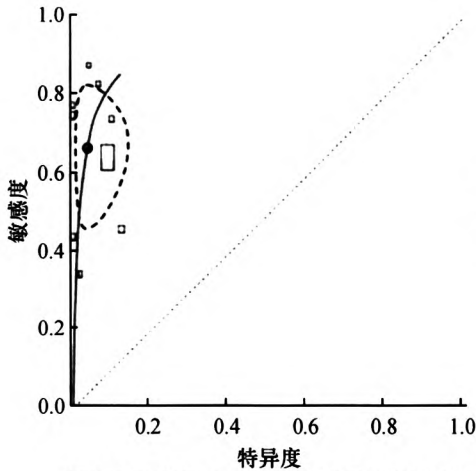


图2 血清孕酮10 ng/mL为诊断界点时的结果

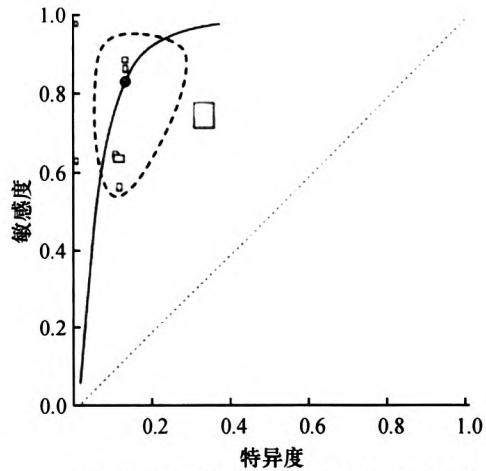


图3 血清孕酮15 ng/mL为诊断界点时的结果

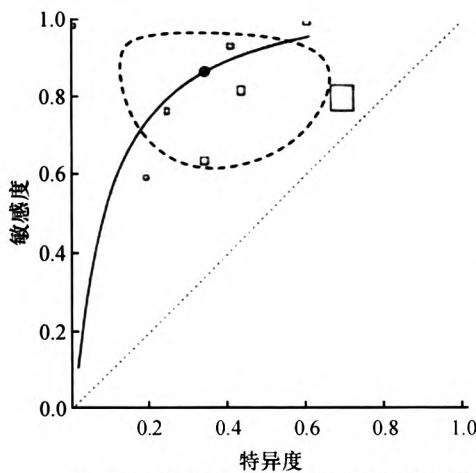


图4 血清孕酮20 ng/mL为诊断界点时的结果

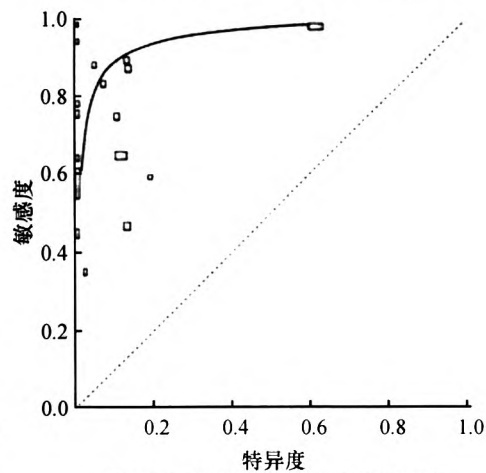


图5 48 h血清β-hCG增加幅度的结果

卵管妊娠时,由于输卵管肌层菲薄,血供不足,滋养细胞无论从数量还是质量均较正常妊娠低;同时因滋养层发育欠佳,滋养细胞活力下降,黄体刺激低下使黄体发育不良,从而引起输卵管妊娠时孕酮的分泌明显低下。低孕酮者输卵管纤毛向子宫腔活动概率低,电爆发发生率低,卵子停滞率高,从而导致胚胎异位植入,即黄体功能不全增加了异位妊娠的危险<sup>9</sup>。英国皇家妇产科学院发表单独检查血清孕酮预测异位妊娠的临界值为20 nmol/L(约6.2 ng/mL),敏感度为93%,特异度为94%<sup>10</sup>。孕酮>22 ng/mL时基本可认为是宫内妊娠,尽管孕囊还未出现<sup>11</sup>。HUBINONT等<sup>12</sup>认为β-hCG浓度可测出时,血清孕酮值<15 ng/mL,不论孕龄大小,均提示异常妊娠。孕酮仅能预见孕囊是否出现,但不能判断着床位置为子宫内还是子宫外<sup>13</sup>。若孕酮<5 ng/mL,不管妊娠部位,均提示无活力妊娠,预示孕囊不会出现。本研究发现当血孕酮值<10 ng/mL提示有异位妊娠的可能,其敏感度为67.3%,特异度为88.9%。应行超声检查或动态监测β-hCG值。7例孕酮值>20 ng/mL,尚有>40 ng/mL者,说明不能完全将孕酮值>10 ng/mL来鉴别宫内与异位妊娠。血清孕酮水平高不能完全排除异位妊娠,应结合β-

hCG值及阴道超声等综合考虑,所以最好结合其他指标一同预测异位妊娠。本研究推荐血清孕酮以10 ng/mL作为诊断异位妊娠的临界值。

β-hCG是由绒毛滋养层的合体滋养细胞合成分泌的一种糖蛋白激素。动态连续观察监测血清β-hCG水平,其倍增时间和幅度有助于判断妊娠结局。正常宫内妊娠时血液中HCG检出的时间是排卵后8~10 d,即在月经周期第23天左右,早于阴道超声观察到孕囊<sup>7</sup>。此后其浓度随孕龄而递增,48 h可上升60%以上,妊娠10周时达到高峰。

β-hCG一般在1 000~2 000 mIU/mL时阴道超声可以见到宫内孕囊<sup>14</sup>。当β-hCG值低于2 000 mIU/mL且宫内未见孕囊时,可能的诊断是早期宫内妊娠、流产、异位妊娠,需要积极地随访观察<sup>15</sup>。单次测定β-hCG值仅能肯定是否妊娠,不能区别是正常妊娠还是病理妊娠。β-hCG增长幅度,一般是以48 h内上升的百分比来衡量。正常宫内妊娠时hCG增加明显,β-hCG的翻倍时间为2 d(1.2~2.2 d)<sup>15</sup>。48 h后升高至少53%<sup>16</sup>。异位妊娠患者因胚囊着床部位缺乏正常的蜕膜组织,滋养细胞发育不良,合体滋养细胞合成的β-hCG量显著减少,导致血中β-hCG上升

速度慢,倍增时间延长,多超过48 h,可长达3~8 d<sup>[7]</sup>。但正常妊娠的19%亦可有类似情况<sup>[17]</sup>。亦有学者对不明位置的妊娠患者计算48 h后血清hCG与0 h血清hCG比值(hCG 48 h/hCG 0 h),当比值<0.21时可预测异位妊娠,敏感度为91.7%,特异度为84.2%<sup>[18]</sup>。异位妊娠每天hCG变动值(Db-hCG/day)明显低于正常宫内妊娠者( $P<0.05$ )和宫内孕囊阳性者( $P<0.01$ ),但明显高于宫内妊娠孕囊阴性者( $P<0.05$ )<sup>[19]</sup>。有学者建议 $\beta$ -hCG的增幅未达到50%时高度怀疑异位妊娠<sup>[5]</sup>。本研究推荐48 h  $\beta$ -hCG值的增加幅度为52.6%作为诊断异位妊娠的临界值。

联合测定血 $\beta$ -hCG与孕酮值在早期输卵管妊娠、早期先兆流产的鉴别诊断中具有一定的临床意义,可减少误诊及漏诊率,为早期明确诊断提供帮助<sup>[20]</sup>。Michael等研究发现异位妊娠时血孕酮值与 $\beta$ -hCG值呈正相关<sup>[21]</sup>,然而,也有异位妊娠时血孕酮值与 $\beta$ -hCG值无相关性的报道<sup>[22]</sup>。ELSON等<sup>[23]</sup>报告如果患者血清孕酮少于10 ng/mL,并且血中 $\beta$ -hCG值低于1 500 mIU/L,则为异位妊娠的危险性显著提升。

综上所述,本研究中,异位妊娠时血清孕酮和48 h血清 $\beta$ -hCG增加幅度明显低于正常宫内妊娠; $\beta$ -hCG上升的特点亦不同于宫内妊娠:上升缓慢,持平,有时甚至缓慢下降。此外,本研究中,血清孕酮和48 h血清 $\beta$ -hCG增加幅度的ROC曲线下面积分别为0.964和0.913,一般认为,ROC曲线下面积在0.5以下时无诊断意义,在0.5~0.7时有较低的准确性,在0.7~0.9时有较高的准确性,在0.9以上时准确性最高。说明血清孕酮和48 h血清 $\beta$ -hCG增加幅度对预测异位妊娠具有同等价值。

#### 参考文献

- [1] CARR R J, EVANS P. Ectopic pregnancy[J]. Prim Care, 2000, 27(1): 169-183.
- [2] CONDOUS G. Ectopic pregnancy - risk factors and diagnosis[J]. Aust Fam Physician, 2006, 35(11): 854-857.
- [3] MEHTA T S, LEVINE D, BECKWITH B. Treatment of ectopic pregnancy: is a human chorionic gonadotropin level of 2, 000 mIU/mL a reasonable threshold[J]. Radiology, 1997, 205(26): 569-573.
- [4] CACCIATORE B, STENMAN U H, YLOSTALO P. Early screening for ectopic pregnancy in high-risk symptom-free women[J]. Lancet, 1994, 343(8896): 517-518.
- [5] MURRAY H, BAAKDAH H, BARDELL T, et al. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy[J]. CMAJ, 2005, 173(8): 905-912.
- [6] RICHARDS S R, STEMPEL L E, CARLTON B D. Heterotopic pregnancy: reappraisal of incidence[J]. Am J Obstet Gynecol, 1982, 142(7): 928-930.
- [7] RANA P, KAZMI I, SINGH R, et al. Ectopic pregnancy: a review[J]. Arch Gynecol Obstet, 2013, 288(4): 747-757.
- [8] JAMES W J. Women's hormone concentrations and the increasing rates of ectopic pregnancy[J]. Hum Reprod, 1996, 11(2): 233-235.
- [9] DANIEL F, BRENNAN M D, SANJAY KWATRA M D, et al. Chronic ectopic pregnancy—two cases of acute rupture despite negative  $\beta$ HCG[J]. J Emerg Med, 2000, 19(3): 249-254.
- [10] MUSA J. Ectopic pregnancy in Jos Northern Nigeria; prevalence and impact on subsequent fertility[J]. Niger J Med, 2009, 18(1): 8-35.
- [11] DART R, RAMANUJAM P, DART L. Progesterone as a predictor of ectopic pregnancy when the ultrasound is indeterminate[J]. Am J Emerg Med, 2002, 20(7): 575-579.
- [12] HUBINONT C J, THOMAS C, SCHWERS J F, et al. Luteal function in ectopic Pregnancy[J]. Am J Obstet Gynecol, 1987, 156(8): 669-672.
- [13] PLOTTI F, DI GIOVANNI A, OLIVA C, et al. Bilateral ovarian pregnancy after intrauterine insemination and controlled ovarian stimulation[J]. Fertil Steril, 2008, 90(5): 2015. e3-2015. e5.
- [14] BARNHART K, MENNUTI M T, BENJAMIN I, et al. Prompt diagnosis of ectopic pregnancy in an emergency department setting[J]. Obstet Gynecol, 1994, 84(6): 1010-1015.
- [15] BATZER R. Guidelines for choosing a pregnancy test[J]. Contemp Obstet Gynecol, 1985, 30(6): 57-61.
- [16] BARNHART K, SAMMEL M D, CHUNG K, et al. Decline of serum human chorionic gonadotropin and spontaneous complete abortion: defining the normal curve[J]. Obstet Gynecol, 2004, 104(5): 975-981.
- [17] KADAR N, CALDWELL B V, ROMERO R. A method of screening for ectopic pregnancy and its indications[J]. Obstet Gynecol, 1981, 58(2): 162-166.
- [18] CONDOUS G, OKARO E, KHALID A, et al. The use of a new logistic regression model for predicting the outcome of pregnancies of unknown location[J]. Hum Reprod, 2004, 19(8): 1900-1910.
- [19] FENG C, CHEN Z Y, ZHANG J, et al. Clinical utility of serum reproductive hormones for the early diagnosis of ectopic pregnancy in the first trimester[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2013, 39(2): 528-535.
- [20] VERHAEGEN J, GALLOS I D, VAN MELLO N M, et al. Accuracy of single progesterone test to predict early pregnancy outcome in women with pain or bleeding: meta-analysis of cohort studies[J]. BMJ, 2012, 27(10): 345-351.
- [21] MUELLER M D, RAILO L, SPOERRI S, et al. Novel placental and nonplacental serum markers in ectopic versus normal intrauterine pregnancy[J]. Fertil Steril, 2004, 81(4): 1106-1111.
- [22] 范金涛, 龙凤宜, 徐宏. 血清孕酮检测在异位妊娠诊治中的价值探讨[J]. 实用妇产科杂志, 2001, 17(6): 343-345.
- [23] ELSON J, TAILOR A, BANERJEE S, et al. Expectant management of tubal ectopic pregnancy: prediction of successful outcome using decision tree analysis[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2004, 23(6): 552-556.

(收稿日期:2013-11-25 编辑:庄晓文)