

血清孕酮和 β -人绒毛膜促性腺激素联合检测对正常和异常妊娠的早期诊断价值

代小英,熊玮平,谢爱玲,刘冰(广东省深圳市华侨城医院检验科 518053)

【摘要】 目的 探讨血清孕酮联合 β -人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)在鉴别诊断正常妊娠和各种异常妊娠中的临床意义。**方法** 采用回顾性队列分析,对 158 例各类妊娠病例 1 周内孕酮和 β -HCG 的变化进行动态分析比较。**结果** 妊娠中血清孕酮和 β -HCG 并无正相关关系。在妊娠第 4、5、6 周时,血清孕酮若分别低于 5、10、20 ng/mL 则提示妊娠异常,而血清 β -HCG 在妊娠前 8 周若平均每 3~4 天增长低于 50%也提示妊娠异常。**结论** 单次血清孕酮和 β -HCG 联合检测以及 β -HCG 的动态监测可辅助鉴别各类妊娠,是临床早期诊断各种异常妊娠的重要指标。

【关键词】 孕酮; β -人绒毛膜促性腺激素; 异常妊娠; 胚胎停止发育
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2010.20.012
中图分类号:R446.11;R714.44 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2010)20-2200-03

Value of serum progesterone combined with β -HCG in early differentiating normal pregnancy from abnormal pregnancy

DAI Xiao-ying, XIONG Wei-ping, XIE Ai-ling, LIU Bing. Department of Laboratory, Shenzhen Overseas Chinese Town Hospital, Shenzhen, Guangdong, 518083

【Abstract】 Objective To explore the clinical value of both serum progesterone and β -HCG in differentiating normal intrauterine pregnancy(IUP) from abnormal pregnancy. **Methods** The serum progesterone and β -HCG of 158 patients including all kinds of pregnancies within one week were analyzed by retrospective study. **Results** There was not a necessarily positive correlation between β -HCG levels and progesterone when pregnancy. The progesterone threshold value for abnormal pregnancy at 4 weeks was 5ng/mL, at 5 weeks 10 ng/mL and at 6 weeks 20 ng/mL, while the rise of β -HCG in average 3—4 d before 8 weeks duration was less than 50%, it was also suspected abnormal pregnancy. **Conclusion** The single detection of serum progesterone and its combined detection with β -HCG and dynamic monitoring of β -HCG could be helpful as significant indexes to early differentiate all kinds of prenancies for clinic.

【Key words】 progesterone; β -HCG; abnormal pregnancy; fetal development stop

异常妊娠包括宫内先兆流产、异位妊娠(或宫外孕)、宫内胚胎停止发育(又称胎停育)等,占妊娠妇女的绝大部分,在美国超过四分之一的妊娠死亡均由异常妊娠引起,发展中国家则更高,因此其早期确诊是临床医生选择药物治疗、手术治疗或成功保胎的关键。目前高分辨率的经阴道超声最早在妊娠 5 周能发现异常,其动态连续监测至少需间隔 5~7 天才能确定宫内或宫外妊娠;而血清孕酮最早在妊娠 4 周即可发现异常,且 β -人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)的变化在 2~3 d 即可有明显表现。因此,本研究对血清孕酮和 β -HCG 进行联合检测,动态观察其在各种妊娠期的变化,以进一步提高对宫内先兆流产、宫内胚胎停止发育及异位妊娠的早期鉴别能力,提早确诊,从而减少患者的住院时间及心理负担。现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2006 年 11 月至 2009 年 11 月的妊娠妇女 158 例(其中临床及超声确诊为异位妊娠 52 例,先兆流产 31 例,难免流产 12 例,胚胎停止发育 10 例,正常妊娠 53 例),在妊娠第 4~8 周每周抽血 2 次(星期一和星期四)检测孕酮和 β -HCG。

1.2 标本测定 采用全自动化学发光免疫分析仪测定所有受

试者的血清孕酮及 β -HCG 水平。

1.3 统计学方法 应用 SPSS13.0 软件包对数据进行统计学分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用样本均数 t 检验,配对资料 t 检验及相关性分析。

2 结果

158 例妊娠转归情况为正常妊娠 53 例,异常妊娠 105 例,其中异位妊娠 52 例,先兆流产 31 例,难产 31 例,胚胎停止发育 10 例,

2.1 158 例妊娠妇女各组指标检测结果见表 1、2。

表 1 血清孕酮检测结果($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/mL}$)

妊娠时间(周)	正常妊娠	先兆流产	异位妊娠	难免流产	胚胎停止发育
4	9.2 $\pm$ 2.0	9.3 $\pm$ 1.8	3.1 $\pm$ 2.4	6.8 $\pm$ 2.1	4.2 $\pm$ 1.8
5	13.5 $\pm$ 2.5	13.7 $\pm$ 2.9	8.5 $\pm$ 4.1	9.7 $\pm$ 4.5	5.6 $\pm$ 2.7
6	23.7 $\pm$ 5.1	22.4 $\pm$ 6.8	12.3 $\pm$ 5.3	11.6 $\pm$ 5.7	8.0 $\pm$ 7.0
7	25.8 $\pm$ 6.6	25.2 $\pm$ 7.0	10.0 $\pm$ 5.2	11.3 $\pm$ 6.6	6.5 $\pm$ 7.8
8	26.6 $\pm$ 11.8	24.6 $\pm$ 7.4	12.5 $\pm$ 6.9	7.0 $\pm$ 2.8	2.0 $\pm$ 3.1

注:各组病例每周两次孕酮值基本稳定,故表中数值为每周两次的均值。

表 2 血清 β-HCG 检测结果($\bar{x}\pm s$,mIU/mL)

妊娠时间(周)	正常妊娠	先兆流产	异位妊娠	难免流产	胚胎停止发育
4	383.0±124	402.0±135	346.0±202	357.0±211	309.0±146
	625.0±203	655.0±274	412.0±224	550.0±229	441.0±361
5	1 552.0±841	1431.0±798	808.0±553	1 005.0±706	601.0±255
	3 562.0±2 109	2 950.0±1 879	1 015.0±1 001	1 288.0±992	702.0±300
6	7 153.0±4 245	5 563.0±5 804	1 400.0±1 831	1 857.0±1 004	751.0±287
	15 068.0±8 203	11 369.0±7 903	2 032.0±2 547	1 300.0±1 057	664.0±205
7	31 857.0±10 081	20 136.0±10 125	3 018.0±3 491	1 031.0±964	494.0±470
	52 076.0±24 190	27 530.0±15 100	4 407.0±5 689	858.0±902	533.0±381
8	76 940.0±35 128	48 946.0±20 157	6 571.0±4 739	659.0±552	450.0±506
	100 483.0±54 120	40 828.0±11 465	8 997.0±8 015	231.0±387	182.0±213

注:β-HCG 每周测定两次,其中上一行为星期一测定值,下一行为星期四测定值。

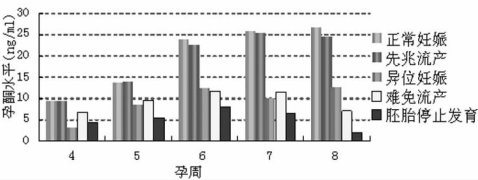
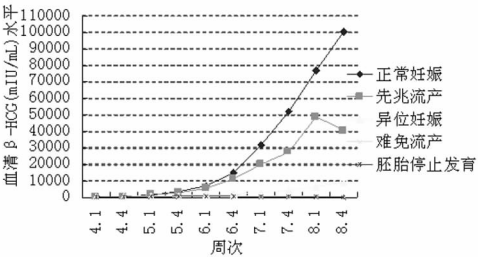


图 1 血清孕酮(ng/ml)第 4~8 周检测结果($\bar{x}$)



注:横坐标中 4.1 表示孕 4 周时星期一的检测结果;4.2 表示孕 4 周时星期四的检测结果。以此类推。

图 2 血清 β-HCG (mIU/mL)第 4~8 周检测结果

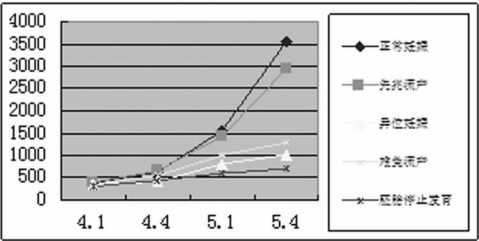


图 3 此图为图 2 的前部分放大

2.2 血清孕酮和 β-HCG 经 t 检验显示其联合检测可将妊娠情况大致分为两组:正常妊娠和先兆流产组;异位妊娠、难免流产、胚胎停育组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),但组内比较差异无统计学意义($P>0.05$)。即单次孕酮和 β-HCG 测定可与正常妊娠和先兆流产组异位妊娠、难免流产、胚胎停育组相鉴别开来,但组内鉴别至少需要 2 次以上 β-HCG 的动态监测。

2.3 血清孕酮的动态变化 如表 1 和图 1 所示,血清孕酮水

平在妊娠第 4、5、6 周时差异较大,其临界值大致分别为 5、10、20 ng/mL,尤其是第 4 周时更为明显,此时更易鉴别正常和异常妊娠,孕 8 周以后孕酮水平趋于稳定,呈较小幅度的波浪式变化,与 β-HCG 并无正相关关系。异位妊娠组中,孕酮水平明显偏低,均小于 15 ng/mL,但有 2 例大于 20 ng/mL。

2.4 血清 β-HCG 的动态变化 如表 2 和图 2 所示,宫内妊娠组中先兆流产和无流产症状的病例早期 β-HCG 平均每 3~4 天增长均大于 50%,符合正常妊娠 β-HCG 的变化^[1-2],而异位妊娠的增长低于 50%或呈下降趋势,难免流产则下降更快。先兆流产组 β-HCG 水平仍呈升高趋势,若持续高水平则可能保胎成功,若一过性升高后呈下降趋势,则可能发展为难免流产。当 β-HCG<1 000 mIU/mL 时,此时 B 超尚未能观察到孕囊,但血清 β-HCG 的变化很大,呈倍增趋势,因此可动态监测 β-HCG,以期更早发现异常情况并为后续诊断治疗提供依据。

3 讨 论

3.1 血清学指标与早期妊娠诊断的相关性 目前对异位妊娠、先兆流产、难免流产、胎停育等异常妊娠最常用的检测技术仍是高分辨率的经阴道超声和高灵敏度的 β-HCG 检测^[3-4],然而据报道仍有 40%~50%的病例在妊娠初期(即前 3 个月)被误诊,因为经阴道超声只有在宫内妊娠或附件包块可见时有作用,而 β-HCG 则只能鉴别正常的宫内孕和宫内死胎,无法鉴别正常妊娠和先兆流产、异位妊娠、难免流产以及胚胎停止发育^[4]。为了更早地鉴别及确诊异常妊娠尤其是异位妊娠,近几年开始应用多种血清学标志物的联合检测,其灵敏度和特异性均有很大提高,更有利于患者的诊断和治疗。

3.1.1 血清孕酮在早期诊断正常妊娠和异常妊娠中的临床价值 孕酮是由卵巢、胎盘和肾上腺皮质产生的性激素,可反映滋养细胞功能是否正常。而异位妊娠时因供血不足导致滋养层发育欠佳,滋养细胞活力急剧下降,血清孕酮值极低。孕酮在妊娠 4 周时已具有高度敏感性,在 8~10 周相对稳定^[5],只需单次测定,且早期研究也表明正常妊娠妇女的血清孕酮水平相对较高,而过高或过低则可能异常^[6]。有研究发现 2.6%的宫外孕妇女血清孕酮水平大于 20 ng/mL,而只有 0.3%的正常宫内妊娠者血清孕酮小于 5 ng/mL。Scheid 和 Ramakrishnan^[6]报道当血清孕酮小于 10 ng/mL,且 β-HCG 低于 1 500

mIU/mL 时即有宫外孕的可能。另外国外许多报道也表明, 孕 4 周时正常妊娠的血清孕酮应大于 5 ng/mL, 孕 5 周时正常应大于 10 ng/mL, 而孕 6 周时应大于 20 ng/mL, 低于此阈值则高度怀疑妊娠异常, 并发现血清孕酮的差异在妊娠 4 周时尤为明显, 而随孕龄的增长差异逐渐减少^[7]。在异位妊娠中, 当 β -HCG 低于 5 000 mIU/mL 时, 血清孕酮和 β -HCG 的水平呈正相关, 但在正常和异常宫内妊娠者并无此正相关关系。本次回顾分析结果与国外报道基本一致。

但本研究发现, 单一的孕酮测定并不能鉴别异位妊娠、难免流产和宫内胚胎停止发育, 也不能完全区别正常妊娠和宫内先兆流产, 有 2% 的异位妊娠者血清孕酮大于 20 ng/mL, 而 2% 正常妊娠者血清孕酮低于 10 ng/mL, 国外的许多研究均有类似结论^[8-9], 这些异常情况的鉴别有赖于 β -HCG 的动态监测。

3.1.2 血清 β -HCG 在早期诊断正常妊娠和异常妊娠中的临床价值 正常妊娠的受精卵着床是排卵后的第 6 天, 此时受精卵滋养层形成并开始产生 β -HCG。 β -HCG 具有类黄体生成激素的作用, 妊娠 5~6 周时, 刺激黄体产生孕激素, 维持黄体功能, 为妊娠提供生理支持。 β -HCG 刺激黄体产生孕酮每天约 25 mg, 7~12 周逐渐过渡到胎盘产生。在妊娠 8 周内, β -HCG 呈指数增长, 第 10 周到达峰顶, 接下来的 10 周内慢慢降至峰顶的 1/5, 并且一直保留到分娩^[10]。影响血液中 β -HCG 量的因素较多, 如停经时间、胚囊着床部位、滋养细胞数量的多少、滋养细胞的质量等。个体间 β -HCG 差异也较大, 变异高达 20 倍, 且所孕育婴儿的性别对 β -HCG 分泌水平也有极大影响。在正常妊娠的 4~8 周, β -HCG 水平 2 d 内即可增加一倍, 最低可增长 50%。异位妊娠时 β -HCG 的连续变化并无固定模式, 可升高也可降低, 但其倍增率明显低于正常妊娠, 一般低于 20%~30%^[1-2], 且倍增时间明显延长, 约为 3~8 d。因此, 大多数学者均认为, 单一或单次的 β -HCG 测定不足以区别正常妊娠和异常妊娠, 因两者有较多的重叠区域且变异较大, 只有进行动态监测或与其他项目联合监测时方能得出结论。本研究也表明, β -HCG 水平在先兆流产、正常妊娠和少数异位妊娠患者中有部分重叠。

3.1.3 多项血清学指标联合检测的意义 鉴于血清孕酮和 β -HCG 在鉴别诊断各种异常妊娠时各有其不足之处, 因此近几年又发展了一些新的血清标志物, 其中最常用的包括血管内皮生长因子^[11]、肌酸激酶、妊娠相关蛋白 A 及肿瘤抗原 125^[12], 但目前为止这些指标尚不能单独使用, 必须与其他项目联合检测以辅助诊断异常妊娠。有研究表明, 单一的血管内皮生长因子测定或血管内皮生长因子与孕酮、 β -HCG 联合检测有望在早期更明确地鉴别异位妊娠。这些都需要进一步的临床实验研究加以证实。

参考文献

[1] Chung K, Allen R. The use of serial human chorionic gon-

adotropin levels to establish a viable or a nonviable pregnancy[J]. Semin Reprod Med, 2008, 26(5): 383-387.

- [2] Seeber BE, Sammel MD, Guo W, et al. Application of re-defined human chorionic gonadotropin curves for the diagnosis of women at risk for ectopic pregnancy[J]. Fertil Steril, 2006, 86(2): 454-459.
- [3] Daponte A, Pournaras S, Zintzaras E, et al. The value of a single combined measurement of VEGF, glycodelin, progesterone, PAPP-A, HPL and LIF for differentiating between ectopic and abnormal intrauterine pregnancy[J]. Hum Reprod, 2005, 20: 3163-3166.
- [4] Mueller MD, Raio L, Spoerri S, et al. Novel placental and nonplacental serum markers in ectopic versus normal intrauterine pregnancy[J]. Fertil Steril, 2004, 81: 1106-1111.
- [5] Farquhar CM. Ectopic pregnancy[J]. Lancet, 2005, 366: 583-591.
- [6] Scheid DC, Ramakrishnan K. Determining ectopic pregnancy risk using progesterone levels[J]. Am Fam Physician, 2006, 73: 1892.
- [7] Stern JJ, Voss F, Coulam CB. Early diagnosis of ectopic pregnancy using receiver-operator characteristic curves of serum progesterone concentrations[J]. Hum Reprod, 1993, 8(5): 775.
- [8] Fasouliotis SJ, Spandorfer SD, Witkin SS, et al. Maternal serum vascular endothelial growth factor levels in early ectopic and intrauterine pregnancies after in vitro fertilization treatment[J]. Fertil Steril, 2004, 82(2): 309-313.
- [9] El Bishry G, Ganta S. The role of single serum progesterone measurement in conjunction with beta hCG in the management of suspected ectopic pregnancy[J]. J Obstet Gynaecol, 2008, 28(4): 413-417.
- [10] 张宁, 鲁海鸥, 丁晓平. 妊娠和妊娠以外 HCG 的潜在来源[J]. 国外医学妇幼保健分册, 2003, 14(5): 321-323.
- [11] Daponte A, Pournaras S, Zintzaras E, et al. The value of a single combined measurement of VEGF, glycodelin, progesterone, PAPP-A, HPL and LIF for differentiating between ectopic and abnormal intrauterine pregnancy[J]. Hum Reprod, 2005, 20: 3163-3166.
- [12] Cndous G, Kirk E, Syed A, et al. Do levels of serum cancer antigen 125 and creatine kinase predict the outcome in pregnancies of unknown location? [J]. Hum Reprod, 2005, 20: 3348-3354.

(收稿日期: 2010-03-15)