临床研究 文章编号:0253-3626(2010)03-0418-03

血清 β-HCG 联合 VEGF 早期诊断输卵管妊娠破裂的评价

孙 琪,杨爱宏,彭芸花
(兰州大学第一医院妇产科,兰州 730000)

【摘 要】目的:评价妊娠 6 周左右血清 β-HCG、VEGF 水平在输卵管妊娠破裂、输卵管妊娠流产、自然流产妇女中的诊断价值。方法:前瞻性病例对照研究 63 例出现腹痛或阴道流血症状的妇女,全部由诊断金标准确诊,其中输卵管妊娠(Tubal pregnancy,TP)破裂组 21 例,输卵管妊娠(TP)流产组 14 例,自然流产(SA)组 27 例,正常宫内妊娠 1 例被排除。放射免疫法(RIA)检测血清 β-HCG 水平,酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 VEGF 水平。结果:①TP 破裂组、TP 流产组血清 β-HCG 水平均显著高于 SA 组(分别为 3 070.70 ± 1 069.68、2 632.21 ± 840.60、1 674.05 ± 727.88 mIU/ml,$P<0.01$,$P<0.01$),以血清 β-HCG>1 880 mIU/ml 为诊断界点,鉴别 TP 与 SA 的灵敏度 88.6%,特异度 66.7%,阳性预测值 77.5%。②TP 破裂组血清 VEGF 水平显著高于 TP 流产组、SA 组(分别为 254.87 ± 78.52、105.81 ± 38.11、118.32 ± 52.94 pg/ml,$P<0.01$,$P<0.01$),在串联检测血清 β-HCG 基础上,以血清 VEGF>179 pg/ml 为诊断界点,鉴别 TP 破裂与 TP 流产的灵敏度 85.7%,特异度 100%,阳性预测值 100%。结论:妊娠 6 周左右血清 β-HCG 串联 VEGF 检测是鉴别诊断输卵管妊娠破裂有价值的实验室指标。

【关键词】β-人绒毛膜促性腺激素;血管内皮生长因子;输卵管妊娠破裂
【中国图书分类法分类号】R714.22 【文献标识码】A 【收稿日期】2009-04-28

The value of the combined measurement of serum β-HCG and VEGF for predicting early rupture of tubal pregnancy

SUN Qi, et al
(*Department of Obstetrics and Gynecology, the First Hospital of Lanzhou University*)

【Abstract】*Objectives*: To evaluate serum β-HCG and VEGF concentrations in women with rupture of tubal pregnancy (rTP), tubal abortion (TA) and spontaneous abortion (SA) at about 6 weeks of gestation. *Methods*: This was a prospective, case-control study evaluating serum β-HCG and VEGF concentrations among 63 women with the symptom of abdominal pain or vaginal bleeding who subsequently were confirmed rTPs (n=21), TAs (n=14), SAs (n=27). One suspected TP proved to be normal intrauterine pregnancy and was excluded. β-HCG, and VEGF were measured by RIA and ELISA methods respectively. *Results*: The median β-HCG concentrations in rTPs and TAs were statistically higher than that in SAs (3070.70 ± 1069.68, 2632.21 ± 840.60, 1674.05 ± 727.88mIU/ml respectively, $P<0.01$, $P<0.01$). With a cut-off value of >1 880 mIU/ml, serum β-HCG could discriminate TPs from SAs with a sensitivity of 88.6%, a specificity of 66.7% and a positive predictive value of 77.5%. The median VEGF concentration in rTPs was statistically higher than that in TAs and SAs (254.87 ± 78.52, 105.81 ± 38.11, 118.32 ± 52.94 pg/ml respectively, $P<0.01$, $P<0.01$). Based on the combined measurement of serum β-HCG, and with a cut-off value of >179pg/ml, serum VEGF could discriminate rTPs from TAs with a sensitivity of 85.7%, a specificity of 100% and a positive predictive value of 100%. *Conclusion*: It is a useful marker that the combined measurement of serum β-HCG and VEGF predicts the rupture of tubal pregnancy at about 6 weeks of gestation.

【Key words】β-Human chorionic gonadotropin; Vascular endothelial growth factor; Rupture of tubal pregnancy

近年来输卵管妊娠(Tubal pregnancy,TP)的发病率呈上升趋势,随着超声技术的发展,早期诊断 TP 的能力提高,MTX、米非司酮等药物的临床应用也增加了保守治疗 TP 的成功率。早期诊断不仅提高 TP 破裂前的确诊率,而且对于手术或药物治疗方式的选择以及最大限度地保留患者的生育能力,同样具有非常重要的意义[1]。由于目前尚缺乏可靠的实验室指标以帮助进行 TP 的早期诊断、TP 破裂的预测以及治疗方式的选择,我们时常面临难以区别 TP 和宫内妊娠、或者虽积极保守治疗仍然发生 TP 破裂的困惑。本文通过对可疑 TP 患者血清 β-人绒毛膜促性腺激素(β-Human chorionic gonadotropin)、血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor,VEGF)水平的分析,评价 2 指标在 TP 破裂的早期诊断价值。

作者介绍:孙 琪(1973-),女,主治医师,硕士,
研究方向:生殖健康。

1 资料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 来源 采用随机数字表法，随机选取 2006 年 9 月～2007 年 11 月在兰州大学第一医院妇产科门诊、住院部收治可疑 TP 的连续性病例 63 例，全部由诊断金标准确诊，TP 破裂组 21 例，TP 流产组 14 例，自然流产（SA）组 27 例，1 例伴腹痛症状可疑 TP 病例经阴道超声随诊证实为正常宫内妊娠并排除。各组病例在年龄、孕次、产次、孕龄及月经周期方面无统计学差异。

1.1.2 纳入排除标准 （1）月经周期规律（28 ± 3）d，停经 38～45 d，血 β-HCG＞5 mIU/ml；（2）出现腹痛或阴道流血症状；（3）阴道超声提示未见宫腔内妊娠囊；（4）手术治疗前未使用任何药物；（5）无全身或生殖系统急慢性炎症、高血压、糖尿病、肝肾疾病以及其他合并症。

1.2 方法

1.2.1 实验方法 （1）标本收集：在妊娠 38～45 d 未治疗前每例抽取静脉血 10 ml，1 500 r/min 离心 10 min 后取血清，按顺序标号，-70℃保存，同批进行盲法测定。（2）血清 β-HCG 测定：采用 RIA 法，试剂盒由北京原子高科技公司提供，灵敏度 5 mIU/ml，批内变异系数＜10%，批间变异系数＜15%。（3）血清 VEGF 测定：采用 ELISA 法，试剂盒由深圳晶美公司提供，灵敏度 15 pg/ml，批内变异系数＜5%，批间变异系数＜10%。以上均严格按说明书操作。

1.2.2 诊断金标准 参照全国高等院校统一教材《妇产科学》[2]，TP 全部由开腹或腹腔镜术后病检结果确诊，SA 全部由诊断性刮宫术或阴道排出组织物病检结果确诊，采用盲法由同一人进行病检结果判断。

1.2.3 统计学方法 采用 SPSS10.0 软件分析，数据用均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示；计量资料用单因素方差分析，多均数两两比较用 q 检验；作 ROC 曲线获得诊断界点，并计算灵敏度（Sensitivity，Sen）、特异度（Specificity，Spe）、阳性预测值（Positive predictive value，+PV）。

2 结 果

2.1 三组血清 β-HCG、VEGF 水平比较

血清 β-HCG 在 TP 破裂组、TP 流产组显著高于 SA 组（P＜0.01），但前两组比较差异无统计学意义（P＞0.05）。

血清 VEGF 在 TP 破裂组显著高于 TP 流产组、SA 组（P＜0.01），但后 2 组比较差异无统计学意义（P＞0.05）。

表 1 各组之间血清 β-HCG、VEGF 水平比较

分组	n	β-HCG（mIU/ml）	VEGF（pg/ml）
TP 破裂组	21	3 070.70 ± 1069.68	254.87 ± 78.52*
TP 流产组	14	2 632.21 ± 840.60	105.81 ± 38.11
SA 组	27	1 674.05 ± 727.88*	118.32 ± 52.94

* 与其他两组相比，差异具有统计学意义（P＜0.01）

2.2 血清 β-HCG 鉴别 TP 和 SA 的各项指标

作 ROC 曲线，见图 1。以血清 β-HCG＞1 880 mIU/ml 为诊断界点，见图 2。鉴别 TP 与 SA 的灵敏度 88.6%，特异度 66.7%，阳性预测值 77.5%，ROC 曲线下面积 0.851。

2.3 血清 VEGF 鉴别 TP 破裂和 TP 流产的各项指标

作 ROC 曲线，见图 3，以血清 VEGF＞185 pg/ml 为诊断界点，鉴别 TP 破裂与其他两组（TP 流产 +SA）的灵敏度 85.7%，特异度 92.7%，阳性预测值 85.7%，ROC 曲线下面积 0.943。而在串联检测血清 β-HCG 的基础上，以血清 VEGF＞179 pg/ml 为诊断界点，见图 4。鉴别 TP 破裂与 TP 流产的灵敏度 85.7%，特异度 100%，阳性预测值 100%，ROC 曲线下面积 0.969。

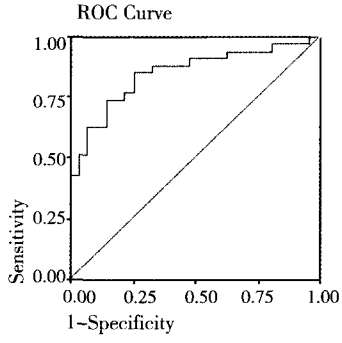
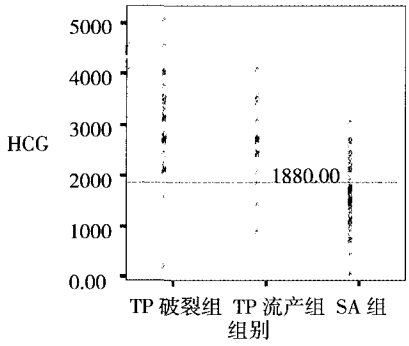


图 1 血清 β-HCG 鉴别 TP 和 SA 的 ROC 曲线



图中水平实线代表诊断界点用以计算 Sen、Spe、+PV 以及曲线下面积

图 2 各组血清 β-HCG 散点图

3 讨 论

妊娠 6 周左右的 TP 仅依据临床症状、超声影像学有时很难与异常宫内妊娠鉴别，目前尚缺乏可靠的实验室指标协助诊断，漆洪波等[3]提出，血清肌酸激酶水平对于鉴别破裂型 TP 和未破裂型 TP 具有临床价值，而近年来血清 β-人绒毛膜促性腺激素（β-HCG）、VEGF 的诊断价值受到广泛关注。

胚胎着床后，HCG 即由滋养层合体细胞产生，在正常妊娠早期分泌量增长迅速，Cole 等[4]研究表明，HCG 水平每 2 d 左右即增长 1 倍，倍增时间为 1.7～2.4 d。Cracia 等[5]提出，相同孕龄时异位妊娠的 β-HCG 水平明显低于正常宫内妊娠，而且倍增时间延长达 3～8 d。Letterie 等[6]研究表明，在异位

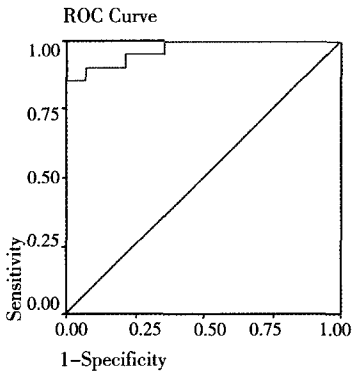
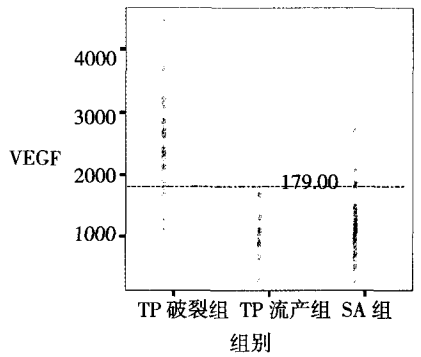


图 3 血清 VEGF 鉴别 TP 破裂和 TP 流产的 ROC 曲线



图中水平虚线代表诊断界点用以计算 Sen、Spe、+PV 以及曲线下面积

图 4 各组血清 VEGF 散点图

妊娠患者及流产患者中，HCG 下降速度差异具有统计学意义（$P<0.05$），异位妊娠组下降速度为（270 ± 52）mIU/ml/d，流产组下降速度为（578 ± 28）mIU/ml/d。本实验结果也证实了在各组孕龄比较无显著性差异时，血清 β-HCG 水平在输卵管妊娠（Tubal pregnancy，TP）组与自然流产（Spontaneous abortion，SA）组之间差异具有统计学意义；而在 TP 破裂组与 TP 流产组血清 β-HCG 有很大程度重叠，两组比较差异无统计学意义。以血清 β-HCG>1 880 mIU/ml 为诊断界点，鉴别 TP 与 SA 的灵敏度达到 88.6%，但特异度较低，这可能是由于血清 β-HCG 水平随孕龄增加、妊娠结局的复杂转归而导致的变异范围较大，因此，仅依靠血清 β-HCG 的检测很难达到准确判断 TP 的目的。

VEGF 能高效促进血管生成，在受精卵着床和正常妊娠的维持中起到关键性作用，Vurela 等[7]提出在异常妊娠和妊娠并发症中血清 VEGF 水平均有显著变化。Daniel 等[8]、Felemban 等[9]研究均发现异位妊娠妇女血清 VEGF165 水平明显高于宫内妊娠发育停滞和正常宫内妊娠（$P<0.05$），一致认为血清 VEGF165 可以作为异位妊娠的辅助诊断指标。而 Kucera-Sliutz 等[10]研究得出相反结论：血清 VEGF165 水平在异位妊娠与异常宫内妊娠之间差异无显著性，因此不能用于异位妊娠的诊断，并分析认为得出相反结论的原因可能是由于各研究资料在孕龄及样本量方面的不同所造成。上述关于血清 VEGF 诊断异位妊娠的各评价中，均未给出异位妊娠病例中破裂型与流产型的构成比，而在本实验中发现：血清 VEGF 水平在 TP 破裂组与 TP 流产组之间差异具有显著性，因此构成比的不同也会导致统计结果的变化。与正常子宫内膜相比，输卵管妊娠的局部种植环境处于相对缺氧状态，缺氧可以诱导 VEGF 的转录增加，从而间接提高 VEGF 侵袭组织、促血管生成的生理活性。因此，血清 VEGF 水平越高，输卵管妊娠发生破裂的可能性越大。

临床工作中早期诊断异位妊娠，不仅为了缩短确诊时间，更重要的是预测破裂发生的危险度以及针对不同类型异位妊娠给与及时适当的治疗，减少破裂和并发症发生的机率。从本实验结果中可以看出：对可疑 TP 病例先检测血清 β-HCG 与 SA 相鉴别，再以血清 VEGF>179 pg/ml 为诊断界点，鉴别 TP 破裂与 TP 流产的灵敏度为 85.7%，特异度、阳性预测值均为 100%，较血清 VEGF 单项诊断 TP 破裂的价值更高。因此认为，血清 β-HCG 串联 VEGF 检测是鉴别诊断输卵管妊娠破裂有价值的实验室指标。这一结论仍需进行大样本量评价以得到证实。

参 考 文 献

[1] Abbott L.Ectopic pregnancy:symptom,diagnosis and management [J]. Nurs Times,2004,100 (6):32 - 33.

[2] 乐 杰.妇产科学[M].第 6 版.北京：人民卫生出版社,2004.110-115.

[3] 漆洪波，李 玮，孙江川，等. 血清肌酸激酶水平与输卵管妊娠病理类型的关系[J].重庆医科大学学报，2006,29(6).

[4] Cole L A. HCG, its free subunits and its etabolites in pregnancy and trophobasitc disease[J]. J Reprod Med,1998,43 (1):3 -10.

[5] Cracia C R, Barnhart K T. Diagnosing ectopic pregnancy :decision analysis compared six strategies[J]. Obstet Gynecol,2001,97(3):464-470.

[6] Letterie G S,Hibbert M. Serial serum human chorionic gonadot ropin (HCG) levels in ectopic pregnancy and first trimester miscarriage[J]. Arch Gynecol Obster,2000,263 (4):168-169.

[7] Vurela P,Carpen O,Tulpala M,et al. V EGF, It recepetors and tireceptors in recurrent miscarrage[J].Mol Hum Reprod,2000,6(3):276-282.

[8] Daniel Y,Geva E, Lerner-Geva L, et al. Levels of vascular endothelial growth factor are elevated in patients with ectopic pregnancy: is this a novel marker[J]. Fertil Steril,1999,72 (6):1013-1017.

[9] Felemban A,Sammour A,Tulandi T. Serum vascular endothelial growth factor as a possible marker for early ectopic pregnancy[J]. Hum Reprod,2002,17 (2):490-492.

[10] Kucera-Sliutz E, Schiebel I,Konig F,et al. Vascular endothelial growth factor(VEGF) and discrimination between abnormal intrauterine and ectopic pregnancy[J]. Hum Reprod, 2002,17 (12): 3231-3234.

（责任编辑：冉明会）