DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000821

Ca125、HCG、P 对早期先兆流产患者妊娠结局预测的比较

黄 烨[1],陈 纬[2],刁军成[1]

(1. 江西中医药大学附属医院妇科,南昌 330006;2. 广东省佛山市中医院妇科,佛山 528000)

【摘 要】**目的**:研究妊娠第 5~7 周血清糖链蛋白(carbohydrate antigen,Ca)125、人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin,HCG)和孕酮(progesterone,P)水平预测早期先兆流产患者妊娠结局的价值。**方法**:按纳入、排除标准选取 2013 年 1 月至 2013 年 12 月就诊于江西省中医院的妊娠 5~7 周先兆流产患者 267 例,前来我院早孕体检者 96 例。按妊娠结局分为继续妊娠组及难免流产组,早孕体检者为正常妊娠组。先兆流产患者均在接受治疗前检测 Ca125、HCG、P 水平,随访所有病例至妊娠 12 周,分析各组的 Ca125、HCG、P 水平的变化,以及对早期先兆流产妊娠结局预测灵敏度的差异。**结果**:①正常妊娠组、继续妊娠组血清 Ca125 水平高于难免流产组。组间差异有统计学意义(χ^2=61.950,P=0.000);②妊娠 5~7 周,Ca125 诊断难免流产的灵敏度 77.4%,特异度 80.0%。HCG 诊断难免流产的灵敏度 75.3%,特异度 68.5%。P 诊断难免流产的灵敏度 76.3%,特异度 68.5%。**结论**:妊娠 5~7 周 Ca125、HCG 和 P 在预测难免流产中均有较高的诊断价值。

【关键词】糖链蛋白 125;人绒毛膜促性腺激素;孕酮;先兆流产;难免流产;预测

【中图分类号】R711.59 【文献标志码】A 【收稿日期】2014-12-11

Value of carbohydrate antigen 125, human chorionic gonadotropin and progesterone in predicting pregnancy outcome in patients with threatened abortion at early stage

Huang Ye[1], Chen Wei[2], Diao Juncheng[1]

(1. Department of Ggynecology, the Affiliated Hospital of Jangxi Uuniversity of Tadditional Chinese Medicine;

2. Department of Ggynecology, Foshan Hospital of Tadditional Chinese Medicine)

【Abstract】***Objective***: To research the value of carbohydrate antigen 125(Ca125), human chorionic gonadotropin(HCG) and progesterone(P) value in the prediction of pregnancy outcome of patients with threatened abortion at early stage. ***Methods***: Totally 267 patients with threatened abortion at 5–7 weeks of gestation in Jiangxi Traditional Chinese Medicine Hospital from January 2013 to De cember 2013 were selected according to inclusion and exclusion criteria. Ninety-six patients with early pregnancy were divided into continued pregnancy group and inevitable abortion group by pregnancy result, while the early pregnancy testers were taken as normal pregnancy group. Ca125, HCG and P levels of patients with early pregnancy were detected and follow-up was conducted till the 12th week of pregnancy. Sensitivity and specificity of Ca125, HCG, and P in the diagnosis of threatened abortion were analyzed. ***Results***: Levels of Ca125 were higher in normal pregnancy group and continued pregnancy group than in inevitable abortion group, with significant differences among groups(P<0.001) At 5–7 weeks of gestation, the sensitivity of Ca125 in the diagnosis of inevitable abortion was 76.3% and specificity was 68.5%. ***Conclusion***: Ca125, HCG and P have high diagnostic value in the prediction of inevitable abortion.

【Key words】carbohydrate antigen 125; human chorionic gonadotropin; progesterone; threatened abortion; inevitable abortion; prediction

先兆流产是妇科疾病中的常见病和多发病。随着经济的发展和人们对优生优育的要求,越来越多家庭重视先兆流产的治疗。本研究探讨妊娠 5~7 周血清糖链蛋白(carbohydrate antigen,Ca)125、人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin,HCG)和孕酮(progesterone,P)与妊娠流产的关系,旨在寻求预测早期先兆流产妊娠结局敏感度高的实验室指标,为临床预测先兆流产患者妊娠结局提供一定

作者介绍:黄 烨,Email:1213855002@qq.com,
研究方向:妇科生殖研究。

优先出版:http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20151215.1649.004.html
(2015-12-15)

理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2013 年 1 月至 2013 年 12 月就诊于江西中医药大学附属医院妇科符合纳入标准的妊娠 5~7 周先兆流产患者 272 例，前来我院早孕体检者 100 例，共 372 例，除 9 例失访外，363 例患者按要求完成后期随访，正常妊娠 100 例，纳入分析数 96 例，4 例失访，完成率为 96%。先兆流产患者 272，纳入分析数 267，5 例中途失访，完成率为 98.1%。年龄为 20~40 岁，所有病例均在治疗前检测血清 HCG、P、Ca125 水平，同时随访所有病例至妊娠 12 周，按妊娠结局分为继续妊娠组及难免流产组，该 2 组患者均在抽血后给予补肾安胎之中药口服及肌注绒促性素、黄体酮。早孕体检者为正常妊娠组。分析继续妊娠组、难免流产组、正常妊娠组的 Ca125 与 HCG、P 水平的变化，预测其在早期先兆流产妊娠结局预测的灵敏度差异。

1.2 纳入标准

参照全国高等医药院校《妇产科学》第八版（谢幸主编，人民卫生出版社 2013 年 10 月版）关于先兆流产诊断标准[1]，年龄在 20~40 岁之间，充分了解病情，签署检查知情同意书。同时排除：(1)对多种药物或食物过敏的过敏体质者；(2)合并有子宫肌瘤、子宫内膜异位症、生殖器肿瘤或身体其他器官肿瘤而影响 Ca125 值者；(3)合并有心血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病，精神病患者；(4)双胎妊娠或者多胎妊娠者；(5) 未随访至妊娠 12 周者。

1.3 研究方法

符合条件的妊娠 5~7 周先兆流产患者及早期妊娠体检者为研究对象。所有入选者均在未接受治疗前抽取肘静脉血 2 ml，置于未加抗凝剂的试管中，经离心机高速离心后（3 000 r/min），取上清液检测。采用仪器由德国 D-68305 曼海姆罗氏诊断有限公司授权代表，日本东京 105-8717 日立高新技术公司制造的 Roche Cobas e 601 分析仪系列分析，Ca125、HCG、P 检测的试剂盒分别采用和仪器相配套的试剂盒。检测方法均用化学发光法。严格按照标准操作规程文件操作。其测定由江西省中医院检验科协助完成。

1.4 统计学方法

采用统计软件包 SPSS 18.0 建立数据库进行分析。计量资料不符合正态分布，采用 $M(Q_1,Q_3)$ 表示。计数资料采用卡方检验；不符合正态分布两样本或多样本均数比较用秩和检验；运用 ROC 分析技术探讨 Ca125 与 HCG、P 指标对流产的诊断价值。所有检验均采用双侧检验，α=0.05 为检验水准。

2 结 果

2.1 一般情况比较

本研究将完整收集的 363 例病患资料进行统计分析。因 3 组 Ca125、年龄、孕周以及既往流产次数分布均不满足正态分布，故 3 组之间比较采用非参数 Kruskal-Wallis 检验；两组间的比较采用 Mann-Whitney 检验。3 组之间年龄、流产次数及孕周数据见表 1。

3 组年龄范围为 20~40 岁，由于各组年龄不成正态分布，故采用 $M(Q_1,Q_3)$，组间比较采用非参数检验。经检验，3 组年龄、流产次数及孕周分布具有可比性。

2.2 3 组 Ca125 值分布基本情况

每组妊娠 5、6、7 周 Ca125 数据不满足正态分布，采用 $M(Q_1,Q_3)$ 表示。Ca125 值之间的比较采用非参数 Kruskal-Wallis 检验。正常妊娠组、继续妊娠组和难免流产组每组各孕周之间的 Ca125 含量差异均无统计学意义（P=0.861、P=0.345、P=0.217），3 组各个孕周段的 Ca125 比较详见表 2。表 2 可看出，组内比较：每组妊娠 5、6、7 周 Ca125 值之间差别无统计学意义。

经统计软件 SPASS 18.0 正态检验得出 3 组数据不属于正态分布，故采用非参数 Kruskal-wallis 检验，3 组Ca125 数值总体情况对比差异有统计学意义（χ^2=61.950，P=0.000）。

表 1 3 组病例年龄、流产次数、孕周分布表

Tab.1 Distribution of age, number of abortions, gestational age among three groups

指标	继续妊娠组	难免流产组	正常妊娠组	秩和统计量	P 值
年龄	28（24.75,34.00）岁	27（24.00,30.00）岁	28（24.25,32.00）岁	2.181	0.336
流产次数	1（1,2）次	1（1,2）次	2（1,2）次	2.804	0.246
孕周分布	6（6,7）周	1（1,2）次	6（6,7）周	2.804	0.246

表 2 3 组病例不同孕周 Ca125 值中位数表（单位：mIU/ml）

Tab.2 Ca125 values of three groups at different gestational ages (unit: mIU/ml)

组别	孕周 5 周	孕周 6 周	孕周 7 周	χ^2 值	P 值
正常妊娠	116.00（31.11,1011.00）	85.31（76.85,492.77）	66.70（32.49,299.56）	0.300	0.861
继续妊娠	56.74（32.67,158.07）	98.58（44.35,172.10）	81.43（34.46,229.38）	2.127	0.345
难免流产	26.96	26.10（22.60,32.18）	30.27（26.77,68.75）	3.054	0.217

故认为 Ca125 数值的分布在不同妊娠结局类别之间的差异有统计学意义。再经 Mann-Whitney 检验两两对比各组间差异(详见表 3)可进一步说明,正常妊娠组 Ca125 水平高于难免流产组(P<0.001),继续妊娠组 Ca125 水平高于难免流产组(P<0.001),差别均有统计学意义。即妊娠成功 2 组(正常妊娠组、继续妊娠组)Ca125 值高于妊娠失败组(难免流产组)。

表 3 Mann-Whitney 检验两两比较(单位:mIU/ml)

Tab.3 Mann-Whitney test significant differences comparing two tables (unit: mIU/ml)

组别	人数	$M(Q_1,Q_3)$	P值
正常妊娠	96	85.31(57.17,513.11)	0.051
继续妊娠	174	82.89(39.49,176.76)	
正常妊娠	96	85.31(57.17,513.11)	0.000
难免流产	93	28.75(22.60,32.18)	
继续妊娠	174	82.89(39.49,176.76)	0.000
难免流产	93	28.75(22.60,32.18)	

2.3 HCG 和 P 在 3 组中的分布基本情况

本实验在检测 3 组研究对象妊娠 5~7 周 Ca125 值同时检测了 HCG 和 P 值。HCG 和 P 在 3 组中的情况,经 Kruskal-Wallis 检验,3 组之间 HCG 值差异有统计学意义(χ^2=40.142, P=0.000),3 组之间 P(孕酮)值差异有统计学意义(χ^2=58.492, P=0.000),详见表 4。再经 Mann-Whitney 检验两两对比各组间差异,详见表 4。

表 4 3 组研究对象 HCG、P 值基本情况 $M(Q_1,Q_3)$

Tab.4 HCG and P values among three groups $M(Q_1,Q_3)$

组别	人数	HCG(mIu/ml)	P(孕酮)(ng/ml)
正常妊娠	96	18 004(8 288.5,46 198.0)	36.81(29.62,41.63)
继续妊娠	174	10 783(1 775.2,32 489.0)	44.95(34.76,53.79)
难免流产	93	2 776(1 216.0,3 162.0)	29.78(19.89,36.05)

表 4 可看出,继续妊娠组血 HCG 水平及 P 水平均高于难免流产组,差异有统计学意义(χ^2=-4.147, P=0.000; χ^2=-7.032, P=0.000)。HCG 和 P 值在预测先兆流产妊娠结局中有一定意义。正常妊娠时,HCG 值随孕周的增加而增加,至孕 10 周达到高峰后下降。而在妊娠 5~7 周,HCG 值越高,预示妊娠成功的可能性大,相反,HCG 值越低,流产的可能性越大。本实验 HCG 和 P 变化规律与此公认事实相符合。

2.4 Ca125、HCG、P 诊断难免流产的灵敏度及特异度对比

因 HCG 和 P 为预测先兆流产妊娠结局的较为公认的实验室指标,金标准为[1]:(1)B 型超声:根据孕囊的形态,有无胎心搏动,确定胚胎或胎儿是否存活。(2)HCG:正常妊娠 6~8 周时,HCG 值每日应以 66%的速度增长,若 48 h 增长速度<66%,提示妊娠预后不良。(3)孕激素测定:能协助判断流产预后。故将妊娠 5~7 周 Ca125 诊断难免流产的 ROC 曲线和 HCG、P 诊断难免流产的 ROC 曲线对比,分析 Ca125 诊断难免流产的特异度及灵敏度与 HCG、P 诊断难免流产的特异度及灵敏度的差别及各指标诊断曲线下面积对比。ROC 曲线下面积比较用 Medcalc 统计软件比较,详见表 5、图 1。

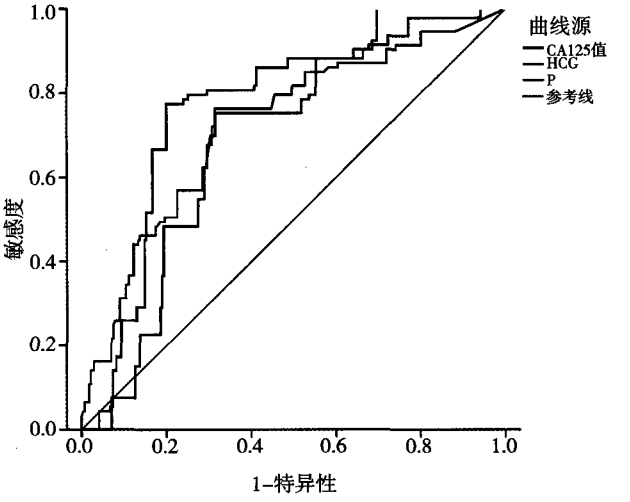


图 1 Ca125 与 HCG、P 诊断难免流产的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of Ca125, HCG, and P in the diagnosis of inevitable abortion

从表 5、图 1 得出以下结果:Ca125 诊断难免流产的曲线下面积为 0.765(P<0.001),截断值为 32.335 mIU/ml 时,灵敏度为 77.4%,特异度为 80.0%;HCG 诊断难免流产的曲线下积为 0.700(P<0.001),截断值为 5 135.000 mIU/ml 时,灵敏度为 75.3%,特异度为 68.5%;P 诊断难免流产的曲线下积为 0.73 0(P<0.001),截断值为 36.050 ng/ml 时,灵敏度为 76.3%,特异度为 68.5%。Ca125 曲线下面积高于 HCG 曲线下面积,差异有统计学意义(P=0.035),但 Ca125 曲线下面积高于 P 曲线下面积,差异无统计学意义(P=0.271)。提示 Ca125 值诊断难免流产的灵敏度和特异度度均高于 HCG 和 P,Ca125 值诊断难免流产的 ROC 曲线面积高于 HCG 曲线面积,但不高于 P 值曲线下面积(P=0.456)。说明妊娠 5~7 周,Ca125 在预测难免流产方面具有独特的诊断价值。

表 5 Ca125 与 HCG、P 诊断难免流产的特异度、灵敏度等对比

Tab.6 Comparison of sensitivity and specificity of Ca125, HCG, and P in the diagnosis of inevitable abortion

组别	曲线下面积	95%*CI*	P值	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)
CA125(mIU/ml)	0.765	0.71~0.82	0.000	32.335	77.4	80.0
HCG(mIu/ml)	0.700	0.64~0.75	0.000	5 135.000	75.3	68.5
P(ng/ml)	0.730	0.66~0.79	0.000	36.050	76.3	68.5

3 讨 论

HCG是胚胎绒毛膜合体滋养细胞合成的一种糖蛋白，大约在受精后第 6 天受精卵滋养层形成时开始分泌，HCG 的量与滋养细胞的数量成正比，可刺激新生血管的生成并舒张子宫血管，增加子宫的血液供应[2]，其功能是维持早期妊娠黄体的继续生长，并促使胎盘滋养层产生孕酮，以维持妊娠，直到完全被胎盘取代，先兆流产患者保胎治疗后母血清 HCG 水平呈上升趋势者预后较好[3]。所以，血清HCG水平可作为预测先兆流产的指标之一。

P 是一种二十一碳类固醇激素。早孕期的血清 P 主要来自卵巢的黄体，至孕 8~10 周，主要由胎盘合体滋养细胞产生。母体血清 P 水平是衡量黄体和胎盘功能的重要指标，5~12 周相对稳定，各孕周间无显著差异[4]。P 的主要功能为促进受精卵着床并维持妊娠。当 P 含量不足则难以维持妊娠，可发生先兆流产。另外，血清 P 水平低下时，会使孕妇对胎儿抗原的免疫应答反应增强，导致对滋养细胞的排斥反应加强，引发先兆流产的发生。所以，血清 P 水平可作为预测先兆流产的指标之一。

Ca125 是来源于体腔上皮细胞的表面抗原，是一种高分子糖蛋白，可存在于苗勒氏管上皮、间皮系统（如腹膜、胸膜、心包膜）、女性生殖系统黏膜（即输卵管内膜、子宫内膜、宫颈内膜）等组织，但含量甚微，当这些部位受到炎症刺激或发生恶变时，其在血清中的含量将明显增高。CA125 水平在停经后 1~3 周明显上升，蔡文娟认为母体血清中 Ca125 浓度增加可能直接来源于早期胎盘滋养层和母体子宫内膜之间的相互作用[5]。正常受精卵着床时，滋养细胞穿透侵入子宫内膜，内 1/3 肌层及血管，此时子宫内膜及肌层被损伤破坏，释放大量 Ca125，故在血清中其含量将显著增高，囊胚完全埋入子宫内膜中且被内膜覆盖，此时囊胚继续生长，内膜修复完整，则 Ca125 在血清中的含量又将下降至正常值，则正常妊娠。而先兆流产则有两种情况，一是着床时，滋养细胞未穿透侵入子宫内膜内 1/3 肌层及血管，或侵入不深，此时释放的 Ca125 较少，故在血清中其含量较低，经安胎治疗后，着床改善，囊胚植入子宫内膜中，血清中 Ca125 含量增高，且内膜随后修复，成功着床，Ca125 值下降至正常值，保胎成功；二是经安胎治疗后，滋养细胞侵入子宫内膜失败，或侵入不深，则 Ca125 在血清中含量始终较低，最后发展为难免流产。

本次研究获得的数据多呈偏态分布，可能和我们抽样存在着偏性有关，故采用非参数 Kruskal-Wallis 检验；本实验数据提示：妊娠 5~7 周，Ca125诊断难免流产的灵敏度 77.4%，特异度 80%。HCG 诊断难免流产的灵敏度 75.3%，特异度 68.5%。P 诊断难免流产的灵敏度 76.3%，特异度 68.5%，这 3 项数据间差异不大，说明妊娠 5~7 周 Ca125 值与 HCG、P 值均可反映孕卵着床、入侵、胎盘区扩大过程的顺利与否。HCG 在受精后 7 d 即可由滋养层细胞分泌，而妊娠后妊娠黄体也开始分泌孕酮。故只要受精，血清 HCG 及孕酮值可升高，若孕卵着床、入侵子宫内膜成功，Ca125 值升高，则妊娠成功。故而本研究妊娠成功的两组（正常妊娠组和继续妊娠组）Ca125、HCG、P 值均较高。国外学者 Thill 等[6]在流产的前瞻性研究中，检测血 HCG 和 P 的同时还进行血 Ca125 的检测，结果表明 Ca125 水平可提示临床妊娠，当 Ca125 达到 50 u/ml 时具有和 P 达到 20 ng/ml 时一样的预测价值。本实验结局 Ca125 诊断难免流产的灵敏度 77.4%，P 诊断难免流产的灵敏度 76.3%，两者灵敏度基本相似和 G.Van Thill 的研究结果基本相符。若受精后孕卵着床、入侵子宫内膜失败，妊娠早期 HCG 和 P 值同样可升高，但 Ca125 值较低，则流产终不可避免。此可解释在本实验难免流产组中，有患者 HCG、P 值较理想，但因 Ca125 值低于 32.33 mIu/ml，最终出现难免流产。故本研究认为在妊娠 5~7 周，Ca125、HCG 和 P 在预测难免流产中均有较高的诊断价值。增加 Ca125 的检测可在一定程度上弥补高 HCG 和 P 水平对难免流产预测的缺失。

参 考 文 献

[1] 谢 幸.妇产科学[M].北京:人民卫生出版社,2013:48-49.

[2] Berndt S,Blacher S,d,Hauterive PS,et al. Chorionic gonadotropin stimulation of angiogenesis and pericyte recruitment[J]. J Clin Endocrinol Metab,2009,94(11):4567-4574.

[3] 杨 岚. 动态监测血 HCG 水平在先兆流产中的临床意义[J]. 检验医学与临床,2009,6(4):293.

[4] 郭海雁. 联合测定孕酮及 Ca125 在预测先兆流产预后的诊断价值[J]. 中国妇幼保健,2007,22(7):927-928.

[5] 蔡文娟. 正常和异常早期妊娠血清中 Ca125 的浓度[J]. 国外医学(计划生育分册),1991(3):181.

[6] Thillo GV,Inza R,Basconi V,et al. P-54:Predictability of pregnancy viability after assisted reproductive techniques(ART) cycles by CA-125 and progesterone serum levels on the day of β-hCG testing[J]. Fertility & Sterility,2006,86(3s):149.

（责任编辑：冉明会）