DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.15.026
第26卷第15期 第三军医大学学报 Vol. 26, No. 15
2004年8月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Aug. 2004

文章编号:1000-5404(2004)15-1395-03

论著

血清孕酮早期诊断异位妊娠的前瞻性临床研究

朱前勇[1],李 力[1],杨志玲[1],王凤兰[2],姚 宏[1] ([1]第三军医大学大坪医院野战外科研究所妇产科,重庆 400042;[2]济南军区152医院,平顶山 467000)

提 要:目的 确定血清孕酮早期诊断异位妊娠的临床最佳分界值。方法 将符合纳入标准的156例可疑异位妊娠患者分为两组,孕酮组80例采用放免法测定血清孕酮,非孕酮组76例未测血清孕酮。根据两组随访结果建立受试者工作特性曲线,确定诊断异位妊娠的最佳血清孕酮值。结果 以血清孕酮值<11.5 ng/ml诊断异位妊娠,其敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值、阳性拟然比及阴性拟然比分别是100.0%,76.0%,71.4%,100.0%,4.17和0。结论 重庆地区以血清孕酮早期诊断异位妊娠的临床最佳分界值是11.5 ng/ml。

关键词:异位妊娠;孕酮;诊断
中图法分类号:R446.11;R714.15;R714.22 文献标识码:A

Prospective study of early diagnosis of ectopic pregnancy by serum concentrations of progesterone

ZHU Qian-yong[1], LI Li[1], YANG Zhi-ling[1], WANG Feng-lan[2], YAO Hong[1] ([1]Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042; [2]Department of Obstetrics and Gynecology, No. 152 Hospital, Jinan Military Area Command, Pingdingshan 467000, Henan Province, China)

Abstract: **Objective** To determine the value of serum progesterone for the early diagnosis of patients with ectopic pregnancy (EP). **Methods** A total of 156 EP suspicious patients were randomly divided into two groups: progesterone group (n=80) and non-progesterone group (n=76). The serum progesterone concentrations in patients in the progesterone group were measured and the clinical outcomes were compared with those in the non-progesterone group. The receiver-operator curves (ROC) were used to determine the critical serum progesterone levels for assessing the early diagnosis. **Results** The recommended critical level for assessing the early diagnosis for EP patients was 11.5 ng/ml according to the ROC. **Conclusion** Serum progesterone can be used as an index for selecting EP candidates for the early diagnosis of EP. The optimal value of serum progesterone for the early diagnosis of EP in Chongqing is 11.5 ng/ml.

Key words: ectopic pregnancy; progesterone; diagnosis

近年来异位妊娠(ectopic pregnancy, EP)的发病率逐年上升。早期诊断不仅可以提高EP破裂前的确诊率,也为其非手术治疗提供了有利条件[1]。由于孕5周内B超难以见到胚芽影像,故生化检测手段在早期诊断EP方面显得更为优越。目前,血清人绒毛膜促性腺激素β亚单位(β-subunit of human chrionic gonadotropin, β-hCG)的系列测定已成为EP常规诊断方法之一,但其具有时间及孕龄依赖性,不利于早期快速诊断。1977年Milwidsky等[2]首次报道:EP患者的血清孕酮(progesterone, PRG)水平较正常宫内妊娠(intrauterine pregnancy, IUP)低,且早孕期血清水平稳定不需连续测定。随后的相关研究分别证实了这一点,但这些研究多采用回顾性设计方案进行分析。实验的失访率高,偏倚大,均衡性较差[3]。此外,激素水平测定具有人群和实验室的特异性,各地区的实验室必须建立自己的判断界限。故为准确评价重庆地区血清PRG在诊断EP中的临床价值,进一步提高EP的早诊率,我们设计并实施了本研究。

1 资料和方法

1.1 研究对象

目标人群是重庆地区的可疑EP患者,样本人群是2002年9月至2004年2月我院妇产科门诊患者5万余例。纳入标准:①尿hCG阳性。②停经史<3个月。③伴有阴道不规则出血和/或腹痛。④生命体征正常。排除标准:①此前已经确定宫内妊娠复诊者。②经B超扫描宫内胚囊孕龄大于13周者。③就诊时生命体征不稳定有腹腔内出血需急行手术者。④合并宫颈息肉或宫颈糜烂致阴道出血者。⑤拒绝抽血和不能进行进一步试验评价者。

156例可疑EP患者的病例构成:217例被初步纳入,61例被排除,其中包括:20例就诊前已确诊为宫内孕或异位妊娠复诊,

作者简介:朱前勇(1971-),女,河南省平顶山市人,博士研究生,主治医师,主要从事产前基因诊断方面的研究。电话:(023)65398457
通信作者:李 力,电话:(023)68757259
收稿日期:2004-03-28;修回日期:2003-05-12

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

10例要求终止妊娠，14例拒绝抽血化验孕酮水平，1例血液动力学不稳定有休克体征，7例病历资料不完善，9例失访。156例被确认符合选择标准。其中80例查血清PRG（孕酮组），76例未查PRG（非孕酮组）。随访两组患者诊断为EP者52例（33.33%），药物保守治疗9例（17.31%），手术治疗43例（82.14%）。

1.2 主要试剂及仪器

1.2.1 主要试剂 ①人β-hCG放射免疫分析试剂盒（中国核动力研究设计院成都同位素应用研究所）；②人PRG放射免疫测定试剂盒（深圳拉尔文生物工程有限公司）。

1.2.2 主要仪器 1. FJ-2008G全自动γ免疫计数器（西安262厂）。

1.3 实验方法

1.3.1 放免法测定血清PRG及血清β-hCG浓度。

1.3.2 随机化方法和盲法 采用次序随机分组法：根据纳入标准按病人就诊先后次序进行分组：奇数组在就诊当日抽血测PRG，偶数组不抽血测PRG。PRG测定为双盲法：接诊护士和医生不知道PRG的测定结果，测定PRG的化验单不标明诊断名称，固定1位检测人员，每天1次固定时间批量检测。结果由本实验的工作人员负责登记。

1.3.3 诊断程序和随访 患者的病例资料包括：个人一般资料、疾病背景资料、EP可能的诱因、患者的主诉、病史、妇科检查、辅助检查结果、联系地址和电话，均由接诊医生负责详细询问并按设计的统一表格登记。以文献[2]的诊断标准为确诊标准，据联系地址及电话长期随访直至获得所有患者的最后诊断包括：IUP、EP（包括破裂型和未破裂型）。

1.4 统计学分析

数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示，使用SPSS统计软件进行 t 检验、方差分析。PRG的确定采用受试者工作特性曲线。

2 结果

2.1 156例可疑异位妊娠患者的病史资料

孕酮组和非孕酮组，两组患者年龄分别为（25±3.96）岁和（25.15±4.42）岁，两者差异无显著性意义。在吸烟史、避孕方式、支原体及衣原体的宫颈感染率、孕产史、人流史、药流史、腹部手术史等方面相比，两组患者差异无显著性意义（$P=0.25$）。

2.2 156例可疑EP患者的体征

孕酮组与非孕酮组患者首次就诊时，心率（次/min）分别为（83.73±10.67）和（84.35±12.32），停经时间（d）分别为（50.04±9.78）和（50.70±9.79），平均收缩压（mmHg）分别为（122.28±21.32）和（125.75±19.19），两组患者相比差异均无显著性意义（$P=0.13$）。比较两组患者腹痛、阴道流血、宫颈剧痛、盆腔包块等体征的阳性率，差异无显著性意义（$P=0.17$）。

2.3 ROC曲线的建立

孕酮组80例，用PRG＜11.5 ng/ml诊断为EP者作为病例组（42例），IUP 38例作为对照组。随访确诊30例EP为真阳性，确诊50例IUP为真阴性。这样2组对象即获得真阳性与假阳性、真阴性与假阴性的受试者例数的结果。根据敏感性（sensitivity，Sen）＝1－假阴性率，特异性（specificity，Spe）＝1－假阳性率（False positive rate），二者有互补关系的原理，用敏感性为纵坐标；假阳性率（1－特异性）为横坐标作图，绘制出受试者工作特性曲线（ROC曲线），在曲线转折处决定孕酮诊断异位妊娠的最佳分界值为11.5 ng/ml（图1）。

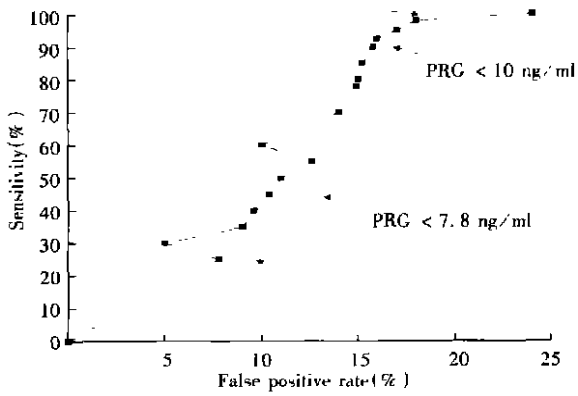


图1 受试者工作特性曲线

Fig 1 Receiver operator curve

2.4 血清PRG诊断EP的能力

孕酮组80例中，用PRG＜11.5 ng/ml作为诊断标准，42例EP为病例组，38例IUP为对照组。随访确诊EP 30例，IUP 50例。计算PRG＜11.5 ng/ml诊断EP的敏感性、特异性、阳性预测值（positive predictive value，PPV）、阴性预测值（negative predictive value，NPV）、阳性拟然比（positive likelihood ratio，PLR）及阴性拟然比（negative likelihood ratio，NLR）等指标进行综合评价[8]，见表1。

表1 血清孕酮水平（PRG）对EP的诊断

Tab 1 Levels of serum progesterone in the early diagnosis of EP patients

Group	＞11.5 ng/ml	＜11.5 ng/ml	Sen(%)	Spe(%)	PPV(%)	NPV(%)	PLR	NLR
EP	0	30	100	76.1	71.4	100.0	4.2	0
IUP	38	12						

2.5 血清β-hCG结合PRG＜11.5 ng/ml诊断EP的准确性

孕酮组80例患者中，42例PRG＜11.5 ng/ml。分析血清β-hCG与PRG结合诊断EP的准确性：42例患者中6例β-hCG＞55 ng/ml，其中无1例EP；4例β-hCG＜9.8 ng/ml，1例为EP；有32例β-hCG在9.8～55 ng/ml，其中EP 30例，IUP 2例（表2）。

表2 PRG＜11.5 ng/ml与血清β-hCG诊断EP的敏感性和特异性

Tab 2 Accuracy of PRG＜11.5 ng/ml and serum β-hCG in the early diagnosis of EP patients

Item	Concentration of Serum β-hCG (ng/ml) ($n=42$)		
	＜9.8 ($n=4$)	9.8～55 ($n=32$)	＞55 ($n=6$)
Sensitivity (%)	3.3	93.8	0.0
Specificity (%)	58.3	80.0	50.0

3 讨论

3.1 孕酮诊断EP的分界值的确定

众多研究结果已证实：PRG在妊娠8周前由滋养细胞及黄体分泌，12周胎盘完全形成后，孕酮水平迅速提高，但12周前血清PRG水平在各孕周间无显著性差异，呈非孕龄依赖，可随机取样检测，作为检测手

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

段对预测妊娠的预后十分便利[4]。

有学者认为, EP 病人的血清 PRG 水平较低, 一方面是由于异位的滋养细胞发育不全, HCG 分泌减少导致黄体发育不全使 PRG 水平下降; 另一方面, 也可能是原发黄体功能不足导致 EP 的发生[5]。文献[6]报道在低 PRG 水平下, 输卵管纤毛摆动的幅度减小, 电爆发发生率低, 卵子停滞概率高, 故而容易发生 EP。不论低 PRG 是 EP 的原因或结果, 总之, 低 PRG 在 EP 中存在, 这是本试验的研究基础。国外多组研究结果报道: 以孕酮水平< 20~25 ng/ml 为标准诊断 EP 准确度较高[7]。国内的报道差别较大, 尚未形成统一的诊断标准, 且激素水平测定有实验室及人群特异性。我们的研究发现: 选择血清 PRG 水平 11.5 ng/ml 为分界值, 以此水平诊断 80 例可疑 EP 患者, 所有确诊为 EP 的血清 PRG 均低于 11.5 ng/ml, 敏感性为 100%, 特异性为 76.0%。这一结果与国外和国内冯炜炜等[8]研究结果相比特异性较低, 这是由于我们所取血清 PRG 水平较高所致, 目的是为了提高敏感性, 避免临床上漏诊给患者带来生命危险。同时, 如果我们取血清 PRG 水平为 10 ng/ml 为标准, 则诊断的敏感性为 98.0%, 特异性也可提高至 82.0%。另外, 我们的阈值与其它研究相比较低, 可能与我们所用的试剂盒有关。

3.2　血清 β-hCG 与孕酮的相关性

本研究表明, 当血清 PRG< 11.5 ng/ml 时, 血清 β-hCG> 55 ng/ml 的患者中无 1 例 EP。虽然血清 β-hCG < 9.8 ng/ml 时, 诊断 EP 的敏感性很低, 但此时仍然应警惕 EP 的发生, 应结合血 β-hCG 的递增速度综合考虑, 也可作诊断性刮宫处理, 若宫内未见绒毛, 虽不能排除 EP 却可排除 EP 的破裂, 此时患者若生命体征正常, 可采用期待疗法, 成功率较高。血清 PRG< 11.5 ng/ml 联合 9.8 ng/ml< β-hCG< 55 ng/ml 诊断 EP 的特异性较高, 这一结果与 Pulkkinen[4] 报道相似。显然, 联合应用血清 PRG 和 β-hCG 两项指标诊断 EP 时, 特异性升高但敏感性略有降低。

参考文献:

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

[2] Milwidsky A, Adoni A, Segal S, *et al*. Chorionic gonadotropin and progesterone levels in ectopic pregnancy[J]. Obstet Gynecol, 1977, 50(2): 145—147.

[3] Condous G, Okaro E, Bourne T. The conservative management of early pregnancy complications: a review of the literature[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2003, 22(4): 420—430.

[4] Pulkkinen M O, Jaakkola U M. Low serum progesterone levels and tubal dysfunction-α possible cause of ectopic pregnancy[J]. Am J Obstet Gynecol, 1989, 161(4): 934—947.

[5] Buckley R G, King K J, Disney J D, *et al*. Serum progesterone testing to predict ectopic pregnancy in symptomatic first-trimester patients[J]. Ann Emerg Med, 2000, 36(2): 95—100.

[6] Sau A K, Sau M. Diagnosing suspected ectopic pregnancy. Can we offer completely non-surgical management for ectopic pregnancy[J]? BMJ (London), 2001, 322(7289): 793—794.

[7] Pietrzak Z. Ectopic pregnancy. II. Evaluation of the clinical value of a diagnostic algorithm for ectopic pregnancy[J]. Ginekol Pol, 2001, 72(1): 7—11.

[8] 冯炜炜, 曹斌融, 李　勤. 近 10 年异位妊娠诊断及治疗的变化—附 1970 例分析[J]. 中华妇产科杂志, 2000, 35(7): 408—410.

(编辑　栾　嘉)

(上接 1394 页)

位于刺激后 30~60 min 点(第 2 时相)。在 OGTT 试验中, 胰岛素分泌的第 1 个峰出现在 30 min, 称早期分泌相, 第 2 个峰出现在 1 h 左右, 并持续至 2 h, 称晚期分泌相, 3 h 时胰岛素分泌恢复正常。2 型糖尿病基础胰岛素分泌仍接近甚至高于正常, 但在 OGTT 试验中, 早期分泌相消失, 晚期分泌相延迟, 与进餐时血糖升高不同步, 故常表现为显著的餐后高血糖。研究表明, 餐后高血糖是引起心血管病变的独立危险因素, 其危害性甚于空腹高血糖[3]。平常使用的磺脲类降糖药, 虽然促进 β 细胞分泌更多的胰岛素, 但未能使 β 细胞恢复正常状态下的分泌曲线, 也即对早期分泌相的促进不大, 因而在降低餐后 2 h 血糖的同时, 常导致下一餐餐前低血糖, 因而常常要求加餐, 并因半衰期长, 使得进餐时间控制较为严格[4,5]。

本研究结果表明瑞格列奈显著升高了 2 型糖尿病患者的胰岛素早期分泌相, 而对晚期分泌相的影响不大, 使进餐时 2 型糖尿病患者胰岛素释放曲线更接近正常状态。OGTT 结果显示瑞格列奈在降低餐后即时高血糖上有显著作用, 并且不会导致餐后 3~4 h 的低血糖, 使得加餐没有必要, 并使进餐时间更为灵活, 这对于控制糖尿病患者体重有效力, 并且更易为患者所接受。我们的结果表明瑞格功能具有一定的恢复作用。需要进一步在临床上对瑞格列奈与其它药物(如二甲双胍或/和胰岛素)联合应用的降糖作用及副作用进行深入研究。

关键词: 2 型糖尿病; 瑞格列奈; 胰岛素分泌
中图法分类号: R587.105.3　　文献标识码: B

参考文献:

[1] Guay D R. Repaglinide, a novel short-acting hypoglycemic agent for type 2 diabetes mellitus[J]. Pharmacotherapy, 1998, 18(6): 1195—1204.

[2] Tankova T, Koev D, Dakovska L, *et al*. The effect of repaglinide on insulin secretion and oxidative stress in type 2 diabetic patients[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2003, 59(1): 43—49.

[3] Ceriello A. The possible role of postprandial hyperglycaemia in the pathogenesis of diabetic complications[J]. Diabetologia, 2003, 46(Suppl 1): M9—M16.

[4] Melander A, Donnelly R, Rydberg T. Is there a concentration-effect relationship for sulphonylureas[J]? Clin Pharmacokinet, 1998, 34(3): 181—188.

[5] Mafauzy M. Repaglinide versus glibenclamide treatment of type 2 diabetes during Ramadan fasting[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2002, 58(21): 45—53.

(编辑　栾　嘉)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net