DOI:10.16016/j.1000-5404.2002.09.037
第24卷第9期 第三军医大学学报 Vol. 24, No. 9
2002年9月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Sep. 2002

文章编号:1000-5404(2002)09-1081-03

论著

早产孕妇血清β-hCG水平的临床检测意义

麻 莉[1],成 娅[1],章 容[2],胡香云[1] (第三军医大学:[1]附属新桥医院妇产科,重庆 400037;[2]附属西南医院病理研究所,重庆 400038)

提 要:目的 探讨早产孕妇血清β-hCG水平变化及意义。方法 采用放射免疫分析法检测30例早产患者和243例正常晚期妊娠孕妇的血清β-hCG水平,对早产患者的胎盘胎膜组织进行病理学检查并观察其新生儿状况。结果 早产组血清β-hCG水平(25.24±13.87)μg/L显著高于对照组(16.45±7.37)μg/L,$P<0.01$。早产组中β-hCG水平升高(≥2MOM)的发生率显著高于对照组(10/30 *vs* 7/128,$P<0.001$。)早产组中β-hCG水平升高者胎盘病变和胎儿预后不良的发生率均高于β-hCG未升高(<2MOM)者,差异有显著性。结论 动态监测整个妊娠期尤其是30周以后的母体血清β-hCG水平,对及时发现早产或其它与胎盘病变有关的妊娠并发症风险可能具有指导意义。

关键词:人绒毛膜促性腺激素-β;早产;正常妊娠
中图法分类号:R446.112;R714.21 文献标识码:A

Study of serum β-hCG level in preterm labor and its significance

MA Li, CHENG Ya, ZHANG Rong, HU Xiang-yun (Department of Gynecology and Obstetrics, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To study the change of maternal serum β-human chorionic gonadotropin (MSβ-hCG) in preterm labor and its significance. Methods Totally of 30 preterm labor patients were subjected, and 243 normal late-pregnancy women with the same gestational age as the preterm labor women served as controls. Serum MSβ-hCG level was measured with radioimmunoassy (RIA). Placental tissues of preterm labor women was examined histologically and β-hCG content in the tissue was determined with semiquantiative immunohistochemistry. Results Serum MSβ-hCG was significantly higher in preterm labor than in normal late-pregnancy. The incidences of placental pathological changes, low birth weight baby, and asphyxia neonatorum had significant difference between the group of MSβ-hCG ≥2MOM and the group of MSβ-hCG<2MOMb ($P<0.01$). Immunoreactivity was found in the placental syncytiotrophoblasts of preterm labor women. There was a strongly positive correlation between the MSβ-hCG and the immunostained positive syncytiotrophoblasts. Conclusion If MSβ-hCG level is monitored successively during pregnancy, it can be a valuable clinical marker for identifying preterm labor and other complications.

Key words: β-human chorionic gonadotropin; preterm labor; normal pregnancy

人绒毛膜促性腺激素(Human chorionic gonadotropin, hCG)是一种糖蛋白激素,主要由妊娠期和滋养细胞疾病时的滋养层组织产生,β-hCG水平测定以往主要用于早孕、异位妊娠和滋养细胞疾病的诊断及疗效观察,妊娠晚期血清β-hCG测定在产科的应用价值尚待探讨。20世纪80年代以来国内外虽有陆续报道,但其结果尚无定论。近年来,有学者研究发现妊娠中晚期妇女体内hCG水平异常改变与早产等不良妊娠结局有关[1]。本实验通过检测早产患者血清β-hCG水平,并与相应孕周正常妊娠孕妇作对照;对胎盘组织中的β-hCG蛋白表达进行定位和半定量分析;及对胎盘进行病理学检查并观察早产儿状况,以研究早产患者的β-hCG水平变化情况,探讨血清β-hCG水平与早产的关系及与胎盘病理改变的关系。

1 材料和方法

1.1 研究对象

选择1999年1月至2000年1月间住院分娩的早产患者30例,年龄21~33岁,孕龄30~36^{+6}周;同期在我院门诊接受产前检查的28~41^{+6}周的未临产正常孕妇243例,测定其血清β-hCG值,观察正常晚期妊娠β-hCG变化情况;以其中30~36^{+6}周孕妇128例作为早产对照组,年龄22~32岁,平均25.8岁,以该组血清β-hCG水平中位数作为早产孕妇与之比较的标准。

早产的诊断以文献[2]为准。早产和正常妊娠孕妇均为单胎初产妇,无妊娠并发症及内科合并症,无感染及特殊用药史。

1.2 方法

1.2.1 抽取肘静脉血5 ml,1 200 r/min,离心15 min,分离血清置-20 ℃冰箱待测。采用放射免疫分析法(RIA)测定血清β-hCG浓度,β-hCG试剂盒由卫生部上海生物制品研究所提供,仪器为西安262厂生产的FJ-2008G自动免疫计数器。

1.2.2 胎盘娩出后,即刻在无菌操作下,取胎盘中心及边缘2 cm×2 cm大小组织各一块;取距离胎膜破口5 cm以上的胎膜组织2 cm×3 cm×0.5 cm,用10%福尔马林液固定,常规石蜡包

作者简介:麻 莉(1971-),女,河南省驻马店市人,博士研究生,医师,主要从事围产医学方面的研究,发表论文5篇。电话:(023)65415550

收稿日期:2001-10-28;修回日期:2002-01-28

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

埋、切片，进行HE染色，由专人进行病理学检查。

1.2.3 SABC免疫组化法检测胎盘组织β-hCG蛋白表达 一抗(小鼠抗人β-hCG单克隆抗体)和SABC试剂盒均由博士德公司提供，主要步骤按试剂盒内说明书进行。结果判定：光镜下细胞浆内有棕黄色颗粒即为阳性表达，采用Tiger 920图像分析仪对阳性表达的标本进行平均光密度(Average optical density，AOD)测定，每个标本测定5个视野。以博士德公司提供的阳性片为阳性对照，用PBS代替一抗作阴性对照。

1.3 统计分析

采用 t 检验、χ^2 检验及相关分析。

2 结果

2.1 正常孕妇(28～41^{+6}周)血清β-hCG水平

正常妊娠各孕周β-hCG含量的平均值和标准差见表1。孕妇血清β-hCG水平在28～37^{+6}周之间无明显差异，$P>0.05$；38周后渐下降，41周后下降明显。243例孕妇的总体均数为15.61 μg/L标准差为6.61。30～36^{+6}周孕妇共128例，均数为16.45 μg/L，标准差为7.37 μg/L，中位数(MOM)为15.02 μg/L。

表1 28～41^{+6}周正常妊娠孕妇血清β-hCG水平(μg/L)

Tab 1 Serum β-hCG concentrations in women with 28 to 41+6 weeks' normal pregnancy (μg/L)

Age of gestation	n	Highest value	Lowest value	Average value	Standard deviation
28～	15	32.19	8.13	16.04	7.13
29～	17	30.87	10.32	15.83	5.64
30～	18	33.61	9.72	15.30	6.61
31～	19	31.04	6.36	15.57	7.82
32～	18	35.08	5.97	15.45	7.74
33～	18	34.42	7.41	18.42	7.60
34～	18	34.53	9.03	16.21	6.07
35～	19	44.12	8.02	17.51	9.39
36～	18	32.06	7.28	16.66	6.40
37～	17	28.91	8.91	16.06	5.86
38～	17	25.84	7.76	14.45	5.18
39～	20	21.43	7.93	13.83	4.34
40～	15	25.47	5.84	14.04	5.85
41～	14	19.15	5.53	12.28	4.36

2.2 早产组与对照组血清β-hCG水平比较

早产组β-hCG水平显著高于对照组，经 t 检验 $P<0.01$，见表2。以对照组血清β-hCG水平的中位数(15.02 μg/L)为界限值，早产组中β-hCG水平高于此值的发生率(23/30)显著高于对照组(26/128)($P<0.01$)；其中β-hCG水平≥2MOM的发生率差异更显著(10/30 *vs* 7/128)($P<0.001$)。

表2 早产组与对照组血清β-hCG水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of serum β-hCG concentration in preterm labor women($\bar{x}\pm s$)

Group	n	β-hCG value (μg/L)
Preterm labor	30	25.24±13.87[1)]
Control	128	16.45±7.37

1): $P<0.01$ *vs* Control

2.3 早产组β-hCG水平升高和未升高者胎盘胎膜病理学检查结果

以早产对照组血清β-hCG水平的中位数(15.02 μg/L)的2倍为界限值，将早产患者中β-hCG水平≥2MOM者(10例)归为β-hCG升高组，β-hCG<2MOM者(20例)归为β-hCG未升高组，比较两组胎盘病检结果，见表3。β-hCG升高组胎盘病变的发生率均高于β-hCG未升高组，两组绒毛膜羊膜炎和绒毛发育不良发生率有显著差异，经 χ^2 检验 P 值分别<0.01和<0.05，其它病变由于样本量小，结果无统计学意义。

表3 早产组中β-hCG升高和未升高者胎盘病理学检查结果比较

Tab 3 Placental pathology of preterm labor patients with elevated or normal serum β-hCG concentrations

Group	n	Placental pathology							
		Chorioamnionicis		Villose hypoplasia		Villose angiopathy		Placental infarction	
		n	Percentage(%)	n	Percentage	n	Percentage	n	Percentage
Elevated β-hCG	10	9	90.00*	5	50.00**	1	10.00	1	10.00
Normal β-hCG	20	8	40.00	3	15.00	2	10.00	0	0

*: $P<0.01$ *vs* Normal β-hCG group; **: $P<0.05$ *vs* β-hCG Normal group

2.4 早产组β-hCG水平升高和未升高者新生儿状况比较

早产组中β-hCG水平升高者低体重儿、新生儿窒息、新生儿肺炎的发生率明显高于未升高者，尤其低体重儿和新生儿窒息的发生率两组有显著差异，经确切概率法 χ^2 检验 P 值分别为 $P<0.05$ 和 $P<0.01$，见表4。

表4 早产组β-hCG水平升高和未升高者的新生儿状况比较

Tab 4 Comparison of newborns of preterm labor patients with elevated or normal serum β-hCG concentrations

Group	n	Condition of newborn					
		Low birth weighet		Anoxia		Pneumonia	
		n	Percentage	n	Percentage	n	Percentage
Elevated β-hCG	10	6	60.00*	8	80.00**	1	10.00
Normal β-hCG	20	4	20.00	2	10.00	1	5.00

*: $P<0.01$ *vs* Normal β-hCG group; **: $P<0.05$ *vs* β-hCG Normal group

2.5 早产组β-hCG水平升高和未升高者胎盘β-hCG定位及半定量分析

β-hCG在胎盘的产生部位主要是合体滋养细胞，在细胞滋养细胞中仅有少量表达，早产早产组β-hCG水平升高者合体滋养细胞β-hCG表达的阳性程度显著高β-hCG水平未升高者；分别比较早产β-hCG水平升高和未升高者胎盘β-hCG表达情况和血清β-hCG水平，结果见表5，两组胎盘组织β-hCG半定量分析结果和血清水平经相关性检验 $r=0.72$，$r=0.66$，$P<0.01$，呈正相关。

表5 早产组β-hCG升高和未升高者胎盘β-hCG表达及与血清水平相关性分析($\bar{x}\pm s$)

Tab 5 Correlation analysis of β-hCG in placental tissue of preterm labor patients with elevated or normal serum β-hCG concentrations($\bar{x}\pm s$)

Group	β-hCG in placental tissue (AOD valus))	β-hCG in serum (ng/ml)	r	P
Elevated β-hCG	1.8346±0.1216**	30.46±14.76**	0.72	<0.01
Normal β-hCG	1.3108±0.0977	18.42±9.24	0.66	<0.01

**: $P<0.01$ *vs* Normal β-hCG group

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

3　讨论

人绒毛膜促性腺激素(hCG)主要由妊娠期和滋养细胞疾病时的合体滋养细胞产生, 正常妊娠早期β-hCG 水平变化的规律已基本清楚, 而对于妊娠中晚期β-hCG 水平目前研究较少。本研究测定了 243 例正常晚期妊娠妇女血清β-hCG 水平。从表 1 可以看出正常晚期妊娠时血β-hCG 浓度在 28～37^{+6}周之间处于较稳定水平, 38 周后渐下降, 41 周后下降明显。总体均数为 15.61 μg/L, 标准差为 6.61 μg/L, 30～36^{+6}周孕妇共 128 例, 均数为 16.45 μg/L, 中位数为 15.02 μg/L。由于样本量有限, 妊娠晚期β-hCG 水平生理变化规律仍有待于进一步研究。

近年有学者研究发现妊娠中晚期妇女 hCG 水平异常改变与不良妊娠结局有关, 其中早产的发生率显著升高。Onderoglu 等[1] 对 81 例妊娠中期 hCG 水平> 2MOM 的孕妇观察其妊娠结局, 结果发现孕中期母体血清 hCG 水平升高可致平均孕周缩短 1.6 周, 血 hCG 水平升高者发生早产危险是对照组的 5 倍, Benn 等[3] 对 25 438 例妊娠中期妇女中 hCG 水平> 3MOM 者进行观察(共 322 例, 占 1.5%), 发现早产发生率显著高于对照组(16.5% *vs* 7.0%, $P<0.001$), 其早产大多发生于妊娠 34 周之前。本研究中检测了 30 例早产患者的β-hCG 水平, 并与相应孕周的正常妊娠孕妇血清βhCG 水平进行比较, 结果显示早产患者的β-hCG 水平显著高于对照组($P<0.001$)。早产组血清β-hCG 水平升高≥2MOM 的发生率显著高于对照组, 进一步提示早产的发生与β-hCG 增高两者的相关性, 符合文献报道。我们认为当母体血清β-hCG 值≥2MOM 时, 可能对预测早产具有临床意义。

hCG 异常升高的原因尚不清楚, 近年的实验研究表明, 影响滋养细胞产生 hCG 的因素包括滋养细胞(主要是合体滋养细胞)的数量和滋养细胞的氧合程度等[4], 最近有学者认为 hCG 升高可能与胎盘损害有关[5,6]。本研究对早产孕妇的胎盘进行病理学检查显示, 胎盘病理改变的主要类型是绒毛膜羊膜炎、绒毛发育不良、胎盘梗死和缺血性改变, 在血清β-hCG 水平升高显著(≥2MOM)的患者, 这些改变则更为明显。对胎盘组织的免疫组化检查结果显示, β-hCG 在胎盘的产生部位主要是合体滋养细胞, 在细胞滋养细胞中仅友少量表达。早产组β-hCG 升高者胎盘合体滋养细胞中的β-hCG 含量显著高于β-hCG 未升高者, 或其免疫反应强度显著增强; 其血清β-hCG 水平亦显著高于后者, 经相关性检验, 两组合体滋养细胞β-hCG 含量与血清β-hCG 水平呈显著正相关。

因此我们认为感染等胎盘损害导致氧供减少从而引起滋养细胞反应性增生, 或缺血性损害加快滋养细胞的更新速度, 以及绒毛发育不成熟而使滋养细胞持续生长等, 可能是滋养细胞产生 hCG 增多、血清 hCG 升高的部分原因。

Williams 等[7] 对妊娠期妇女血清 hCG 水平进行纵向研究发现, 妊娠中期与晚期 hCG 水平相关, 认为妊娠中期 hCG 水平升高可维持到妊娠晚期。由于妊娠早期的胎盘病理改变可能在妊娠期持续存在, 故推测早产患者的 hCG 水平改变可能在孕中期或以前已经存在。胎盘灌注量降低、缺氧缺血性损害和感染导致的绒毛损伤等可能最终导致早产的发生。本研究结果还显示早产组中母体血清β-hCG 水平升高者低体重儿和新生儿窒息的发生率显著高于β-hCG 水平未升高者, 我们认为与绒毛膜羊膜炎、胎盘灌注不足等胎盘损害有关的产科情况, 同样也与胎儿预后不良密切相关。

因此, 利用β-hCG 浓度变化这一特性对预测早产的发生及胎儿预后有一定临床意义, 动态监测整个妊娠期尤其是 30 周以后的母体血清β-hCG 水平, 对及时发现早产或其它与胎盘损害有关的妊娠并发症风险可能具有指导意义。

参考文献:

[1] Onderoglu L S, Kalbukcu A, Eroglu M, *et al*. Elevated second trimester human chorionic gonadotropin level associated with adverce pregnancy outcome[J]. Int J Gynecol Obstet, 1997, 56(3): 245－249.

[2] 乐　杰. 妇产科学[M]. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 1997. 103.

[3] Benn P A, Horne D, Brigarti S, *et al*. Elevated second trimester maternal serum hCG alone or in combination with elevate alpha-feto-protein[J]. Obstet Gynecol, 1996, 87(2): 217－222.

[4] Alsat E, Wyplosz P, Malassine A, *et al*. Hypoxia impairs cell fusion and differentiation process in human cytotrophoblast, in vitro[J]. J Cell Physiol, 1996, 168(3): 346－353.

[5] Liu D F, Dickerman L H, Redline R W, *et al*. Pathologic findings in pregnancies with unexplained increases in midtrimester maternal serum human chorionic gonadotropin levels[J]. Am J Clin Pathol, 1999, 111(2): 209－215.

[6] Morssink L, Wolf B, Komman L, *et al*. The relation between serum markers in the secoud trimester and placental pathology. A study on extremely small for gestational age fetuses[J]. Br J Obstet and Gynacol, 1996, 103(6): 779－783.

[7] Williams M A, Hickok D E, Zingheim R W, *et al*. A longitudinal study of maternal serum human chorionic gonadotropin levels during pregnancy[J]. Gynecol Obstet Invest, 1995, 40(1): 158－161.

(编辑　陈聪连)

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