

## 血清孕酮联合 $\beta$ -人绒毛膜促性腺激素检测在异位妊娠早期诊断及保守治疗中的价值

邱振华, 曾再祥, 舒云华, 戚子惠, 黄金波  
(广东省茂名市人民医院检验科 525000)

**【摘要】** 目的 探讨联合检测血清孕酮(P)和  $\beta$ -人绒毛膜促性腺激素( $\beta$ -HCG)在异位妊娠早期诊断与保守治疗中的临床应用价值。方法 运用化学发光免疫分析技术检测 62 例异位妊娠患者和 80 例正常宫内早孕孕妇血清  $\beta$ -HCG 和 P 水平, 分别作为异位妊娠组和正常妊娠组, 对检测数据进行统计分析。结果 异位妊娠组各孕周血清  $\beta$ -HCG、P 值均显著低于正常妊娠组对应孕周( $P < 0.01$ )。接诊 48 h 后复查血清  $\beta$ -HCG, 正常妊娠组  $\beta$ -HCG 值上升大于 50% 者占 98.7% (79/80); 异位妊娠组  $\beta$ -HCG 值上升大于 50% 者仅占 17.7% (11/62), 另有 6 例  $\beta$ -HCG 值下降, 占 9.7% (6/62)。2 组比较差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。以 P 值 12 ng/mL 作为是否采用药物保守治疗的临界值, 其预测成功的灵敏度和特异度分别为 96.88% 和 100.00%。结论 动态监测血清  $\beta$ -HCG 和孕酮水平对异位妊娠早期诊断具有重要的临床应用价值。血清孕酮值可作为预测异位妊娠药物保守治疗成败的重要参考指标。

**【关键词】** 绒毛膜促性腺激素,  $\beta$  亚基, 人; 孕酮; 妊娠, 异位; 治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2010.07.017

中图分类号: R446.61; R714.22

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2010)07-0660-02

### Application of the serum Progesterone and $\beta$ -HCG in the early diagnosis and conservative therapy of ectopic pregnancy

QIU Zhen-hua, ZENG Zai-xiang, SHU Yun-hua, et al.

(Maoming People's Hospital Of Guangdong, Maoming 525000, China)

**【Abstract】** **Objective** To discuss the value of blood serum progesterone and  $\beta$ -HCG examination in ectopic pregnancy early time diagnosis and in treatment way choice. **Methods** Serum progesterone and  $\beta$ -HCG levels with Chemiluminescence Immunoassay were detected 62 cases of ectopic pregnancy and 80 cases of normal intrauterine pregnancy, respectively, as the experimental group and control group. **Results** Ectopic pregnancy group of serum  $\beta$ -HCG and progesterone values were significantly lower than the corresponding normal intrauterine age pregnancy group ( $P < 0.01$ ). Admissions after 48 hours, serum  $\beta$ -HCG increased by 50% accounted for 98.7% (79/80); ectopic pregnancy group  $\beta$ -HCG values have increased by 50% accounted for 17.7% (11/62), and another six cases of  $\beta$ -HCG value decreased, accounting for 9.7% (6/62). A very significant difference between the two groups ( $P < 0.001$ ). 12ng/ml progesterone value is a threshold as whether to adopt the critical value of conservative treatment of drugs and the sensitivity and specificity of predicting the prognosis were 96.88% and 100%. **Conclusion** Detection of Serum  $\beta$ -HCG and progesterone has important clinical value in the early diagnosis of ectopic pregnancy. Serum progesterone values maybe one of the important reference index to predict whether conservative treatment success or not.

**【Key words】** chorionic gonadotropin, beta subunit, human; progesterone; pregnancy, ectopic; therapy

异位妊娠(ectopic pregnancy, EP)是妇产科常见急腹症之一。随着性传播疾病、盆腔炎发病率上升、宫内节育器使用的增多, EP 发生率呈上升趋势。EP 破裂或流产可导致腹腔内大量出血, 严重威胁孕妇的生命安全, 早期诊断异位妊娠并给予积极有效治疗, 对挽救孕妇生命、保留生育能力显得十分重要。本组运用化学发光免疫分析技术(chemiluminescence immunoassay, CLIA)联合检测血清孕酮(progesterone, P)、 $\beta$ -人绒毛膜促性腺激素( $\beta$ -human chorionic gonadotrophin,  $\beta$ -HCG), 对其在异位妊娠的早期诊断及保守治疗中的临床应用价值分析如下。

#### 资料与方法

1. 对象 异位妊娠组 62 例均为本院 2006 年 6 月至 2008 年 6 月住院患者, 均经病史、妇科检查、尿液 HCG 定性检测、B 超检查、后穹窿穿刺确诊, 年龄(28.3  $\pm$  3.2)岁, 孕周(7.1  $\pm$  2.1)周。正常妊娠组 80 例, 均为医院门诊患者, 年龄(26.9  $\pm$  2.7)岁, 孕周(6.9  $\pm$  2.3)周。2 组在年龄、孕产次、孕龄等方面差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。结合病情及孕妇

意愿, EP 组中 11 例直接选择手术治疗方案, 51 例选择保守治疗方案。

2. 入选保守治疗条件和保守治疗方法 肝肾功能正常, 白细胞、血小板计数正常, 期盼生育, 体质量不超过 70 kg, 阴道超声检测附件包块直径不超过 3 cm, 无腹腔内出血征象及血红蛋白稳定。治疗方法: 计算孕妇体表面积, 选择氨甲喋呤(methotrexate, MTX)单次肌肉注射(50 mg/m<sup>2</sup>), 最大剂量不超过 70 mg; 加米非司酮 75 mg 口服, 2 次/天, 服 2 d。治疗期间观察孕妇病情变化及药物毒副反应, 避免饮酒、性交及口服含有叶酸等维生素类药物。

3. 仪器、试剂与方法 美国贝克曼-库尔特公司生产的 ACCESS 全自动微粒子化学发光仪及其配套试剂盒。接诊当日抽取静脉血分离血清, 检测  $\beta$ -HCG、P 之后 24 h、48 h 分别再次抽血复查。EP 保守治疗过程中, 在给予 MTX 的第 4、7 天及以后每间隔 7 d 均检测血样 1 次, 直至痊愈或保守治疗失败。

4. 统计学分析 采用 SPSS13.0 统计分析软件, 数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间资料对比用  $\chi^2$  检验。采用四格表计算诊断指

标的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值。

**结 果**

1. 接诊当天 EP 组各孕周血清  $\beta$ -HCG、P 值均显著低于正常妊娠组对应孕周 ( $P < 0.01$ ); 正常妊娠组孕龄 8 周之前其血清 P 值在各孕周之间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

2. 接诊 48 h 后复查血清  $\beta$ -HCG, 正常妊娠组、异位妊娠组  $\beta$ -HCG 值上升大于 50% 者分别占 98.7% (79/80)、17.7% (11/62), 异位妊娠组另有 6 例  $\beta$ -HCG 值下降, 占 9.7% (6/

62)。2 组比较  $\beta$ -HCG 值差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ )。

3. 异位妊娠组 62 例中直接采用腹腔镜下手术治疗 11 例, 采用药物 (MTX 联合米非司酮) 保守治疗 51 例。保守治疗成功 39 例, 失败 12 例, 成功率为 76.5%。药物保守治疗患者分别以治疗前血清 P 值 6、8、10、12、14、16 ng/mL 为临界值 (阈值), 计算在各临界值时, 采用 MTX 联合米非司酮治疗成功与失败的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和准确度。见表 2。

**表 1 接诊当天正常妊娠组与异位妊娠组血清  $\beta$ -HCG、P 值比较 ( $\bar{x} \pm s$ )**

孕周	$\beta$ -HCG(mU/mL)		P(ng/mL)	
	正常妊娠组	异位妊娠组	正常妊娠组	异位妊娠组
4+	214.6 $\pm$ 32.8	171.8 $\pm$ 41.1	37.9 $\pm$ 10.4	6.5 $\pm$ 3.6
5+	1 063.4 $\pm$ 117.2	517.2 $\pm$ 104.6	39.6 $\pm$ 12.1	6.7 $\pm$ 2.3
6+	3 998.4 $\pm$ 781.9	2 016.5 $\pm$ 673.6	39.2 $\pm$ 17.7	8.4 $\pm$ 5.6
7+	7 065.3 $\pm$ 1426.7	3 834.9 $\pm$ 1 227.4	40.8 $\pm$ 18.5	7.9 $\pm$ 5.1

**表 2 P 值水平与 MTX 联合米非司酮治疗效果分析**

P 值阈值 (ng/mL)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预测 值(%)	阴性预测 值(%)	准确度 (%)
6	11.43	100.00	100.00	24.58	29.51
8	34.62	100.00	100.00	28.71	40.92
10	58.52	100.00	100.00	42.50	70.25
12	96.88	100.00	100.00	88.54	98.42
14	100.00	88.61	95.24	100.00	98.25
16	100.00	48.25	86.62	100.00	88.46

**讨 论**

异位妊娠的早期诊断为 EP 破裂前的非手术保守治疗提供了有利条件, 对降低死亡率和选择适当的治疗方法以提高患者以后的受孕率非常重要。一些急症或危重症 EP 孕妇, 因具有典型临床表现, 依据停经、腹部体征、附件包块、后穹窿穿刺抽出不凝血等即可迅速作出明确诊断。但有些病例, 特别是异位妊娠未破裂的病例, 其症状不典型或者主诉无特异性, 难以确定诊断, 需要结合辅助检查。B 超作为主要的影像学辅助诊断指标被普遍采用, 但在早孕前 2 个月, B 超一般还查不出胎心芽来。由于生化反应在前、形态改变在后, 因而运用血清学指标判断具有突出意义<sup>[1-3]</sup>。

HCG 是孕妇血液中最早可监测的胎盘激素, 于受精卵着床 5~7 d 即可检出, 由合体滋养细胞合成并分泌, 其在血中的半衰期为 36~48 h, 临床常用  $\beta$ -HCG 值来诊断与妊娠有关的疾病, 其浓度的变化可反映病情。本组结果显示, EP 组各孕周的血  $\beta$ -HCG 浓度均显著低于对应正常宫内妊娠组 ( $P < 0.01$ )。原因在于异位妊娠时, 胚囊着床部位缺乏正常的蜕膜组织, 引起供血不足, 使得绒毛发育不良, 所分泌的  $\beta$ -HCG 较正常同孕龄的宫内妊娠少, 每天升高幅度也较小<sup>[4]</sup>, 考虑在异位妊娠、宫内孕的各种流产及少部分正常宫内孕三者间血  $\beta$ -HCG 存在一定程度的交叉重叠, 本组对血  $\beta$ -HCG 变化实施动态监测, 结果显示接诊 48 h 后复查血  $\beta$ -HCG, 异位妊娠组  $\beta$ -HCG 值上升大于 50% 者仅占 17.7%, 甚至有部分病例呈现浓度下降的结果, 与正常妊娠组比较差异有统计学意义, 提示若血  $\beta$ -HCG 浓度呈水平段上升、速度低于正常或监测值下降者,

应高度警惕异位妊娠的可能。

本组结果显示, 正常妊娠组孕龄 8 周之前其血清 P 值在各孕周之间无显著差异, 但异位妊娠组 P 值均显著低于正常妊娠组对应孕周, 表明血清 P 值是判断异位妊娠的良好指标, 结合血清 P 的半衰期短 (约 10 min) 且在孕龄 8 周之前无需考虑具体孕周的特点, 单次检测能反映即时 P 水平, 其临床应用价值优于血清  $\beta$ -HCG。有学者研究了输卵管生理与 P 的关系, 发现低 P 者输卵管纤毛向子宫腔活动概率低, 电爆发发生率, 卵子停滞概率高, 从而导致胚胎异位植入, 即黄体功能不全增加了异位妊娠的危险<sup>[5]</sup>, 可能是 HCG 对黄体支持不足的结果。Michael 等<sup>[6]</sup>研究发现, 异位妊娠血清 P 值与  $\beta$ -HCG 值呈正相关,  $\beta$ -HCG 可提示滋养细胞的存在, 血清 P 则能提供滋养细胞活力在量方面的信息, 二者结合有助于早期异位妊娠的诊断。

目前异位妊娠保守治疗的方法很多, MTX 与米非司酮联合治疗异位妊娠药量小, 杀死胚胎组织效果确切, 避免手术创伤, 能保留输卵管, 特别适用于要求保留生育功能的年轻患者, 也是基层医院一种安全、有效、易操作的治疗方法<sup>[7]</sup>。在治疗过程中, 血清 P 与  $\beta$ -HCG 是最常用的 2 个监测指标, 为治疗方式的选择及病情转归的评价提供了依据。Elson 等<sup>[8]</sup>研究结果显示, 保守治疗成功患者的初始 P 及初始  $\beta$ -HCG 水平均低于失败的患者。本研究药物保守治疗成功率为 76.5%, 失败病例为高血清  $\beta$ -HCG 值和 (或) 高 P 值患者, 与报道相似。基于 P 水平的即时监测价值较突出, 本组着重分析了以 P 值水平为临界值预测药物保守治疗成功与失败的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和准确度。推荐以 P 值 12 ng/mL 作为是否采用药物保守治疗的临界值, 此时其预测成功的灵敏度和特异度分别为 96.88% 和 100.00%, 表明 P 值低于 12 ng/mL 的患者适宜采用药物保守治疗; 而当 P 值高于此水平时药物保守治疗成功率低, 不建议采用。另外, 在治疗过程中若血清 P 与  $\beta$ -HCG 值持续不降或有所上升, 包块增大, 或包块中有血管搏动, 均应及时手术治疗为妥, 避免盲目药物保守治疗造成不良后果。

**参考文献:**

[1] 张健, 赵右更. 应用血清标记物预测持续性异位妊娠[J]. 中华妇产科杂志, 2004, 39(5): 357-358. (下转第 664 页)

仍细小,但不黏,细菌形态呈有红色边沿的小球、小双球菌。

7. 将已耐药菌株去除抗生素再进行传代培养各周药敏结果见表 3。

表 3 3 个青霉素浓度生长菌株全部苯唑西林后去除药物传代培养 5 周药敏变化(抑菌圈直径 内圈 mm/外圈 mm)

传代培养时 间(周)	0.313 μg/mL		0.156 μg/mL		0.078 μg/mL	
	苯唑西林	青霉素	苯唑西林	青霉素	苯唑西林	青霉素
0	0	12	0	0	0	15
1	0	9	0	0/14	0	16
2	0/20	30	0	12	0	17
3	0/25	33	0	13	0/24	33
4	22	32	0	16	23	30
5	22	30	0	15	21	31

讨 论

1. 本试验结果显示,ATCC25923 对青霉素的最低抑菌浓度为 0.313 μg/mL,符合有关文献[5]的预期结果。大于或等于 0.625 μg/mL 青霉素浓度不易诱导金黄色葡萄球菌产生耐药,且此青霉素浓度范围杀灭细菌的时间随药物浓度的减低而延长。青霉素结合蛋白(penicillin-binding proteins, PBPs)是细胞壁合成过程中维持其生理功能不可缺少的酶蛋白系,β-内酰胺类抗生素通过与细菌主要 PBPs 结合,使细胞壁合成过程中的交叉连接不能形成,由此影响黏肽的合成,致使细菌不能合成细胞壁而溶菌死亡<sup>[6]</sup>。实验过程中,0.625~20 μg/mL 6 个青霉素浓度培养液生长菌株均出现过青霉素药敏呈内外抑菌圈的现象,内圈菌菌落及细菌形态与外圈菌株及对照管菌株差异明显,说明经过一段时间的青霉素选择压力已有部分菌被溶菌死亡,部分菌细胞壁已被破坏仍能存活,但生长缓慢,在不含抗生素的培养基上能很快恢复正常形态生长繁殖,但此时苯唑西林仍敏感。随着培养时间的延长,高浓度的青霉素逐渐抑制了培养菌株生长,最终将其杀死。而 0.313、0.156、0.078 μg/mL 3 个较低青霉素浓度的培养液对培养菌株细胞壁的合成抑制较弱,不能在一定时间内杀死培养菌株,最终形成耐药菌株后又恢复了完整形态而继续大量繁殖。这一过程在实验中表现为抗生素抑菌圈的内圈细菌逐渐增多、直径逐渐缩小、外圈逐渐消失。形成的耐苯唑西林金黄色葡萄球菌株,生长较慢,菌落小,涂片染色呈有红色边沿的小球、小双球菌,与对照菌均匀一致的 G<sup>+</sup> 球菌差异明显,可能是细菌细胞壁结构发生了改变。

2. 由表 2 可见,受试菌株 ATCC25923 经青霉素诱导产生的耐苯唑西林菌株,对其他 β-内酰胺类抗生素也产生了耐药性<sup>[7-8]</sup>。但对表 2 中的其他 7 种抗生素仍然敏感,与文献[9]所

述 MRSA 对多种抗菌药物耐药,包括氨基糖甙类、克林霉素、喹诺酮类抗生素、复方新诺明和四环素类抗生素不符,可能体外试验与临床用药效果有差异。

表 3 显示,0.313、0.156、0.078 μg/mL 3 个青霉素浓度诱导 ATCC25923 金黄色葡萄球菌产生的耐苯唑西林菌株。在除去青霉素进行传代培养后发现,不同浓度青霉素诱导的耐药菌株耐药的稳定性不同。0.156 μg/mL 青霉素浓度诱导的耐药株传代 5 周后仍耐药,说明此浓度诱导的耐药菌株耐药性较稳定,而 0.313、0.078 μg/mL 2 个浓度诱导的耐药株均在 3 周后即恢复了对青霉素、苯唑西林的敏感性;说明此 2 个浓度诱导的耐甲氧西林菌株耐药性不稳定。此现象可能是由于多次传代后,在没有抗生素选择压力下,耐药菌株的耐药基因逐渐失活造成的。不同浓度的抗生素诱导的耐药菌株产生的耐药稳定性不同的机制有待进一步研究。

参考文献

[1] Faria NA, Oliveira DC, Westh H, et al. Epidemiology of emerging methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Denmark; A nationwide study with low prevalence of MRSA infection[J]. *J Clin Microbiol*, 2005, 43(4):1836-1842.

[2] 潘军, 刘文恩. 社区感染耐甲氧西林金黄色葡萄球菌研究进展[J]. *国际医学检验杂志*, 2009, 30(2):152-154.

[3] 娄永新, 王金良. 实用临床细菌学检验与进展[M]. 天津: 天津科技翻译出版公司, 1993:49-57.

[4] 马均宝, 崔东岗, 吴智刚, 等. MRSA 与 MRCNS 的临床感染特点及其耐药性分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2009, 30(8):756-757.

[5] 王传新, 王国礼. 现代检验医学技术及质量控制[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2004:173-174.

[6] 马越, 金少鸿. 我国细菌耐药性监测研究的新特点[J]. *中华检验医学杂志*, 2005, 28(4):344-348.

[7] 田正阳, 张绍蕊. 某院 2005~2007 年临床常见病原菌的分布及耐药分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2009, 30(6):582-583.

[8] 李艳丽, 张宝军. 514 株金黄色葡萄球菌的分布特点及耐药分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2009, 39(7):720.

[9] 叶应妩, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京: 东南大学出版社, 2006:761-762.

(本文责任编辑 杨庆华 收稿日期:2009-02-06)

(上接第 661 页)

[2] 常青, 孙黎黎. 异位妊娠与宫内妊娠的鉴别诊断[J]. *实用妇产科杂志*, 2005, 21(6):327-329.

[3] 马秋英, 刘陶文. 应用血清标志物预测异位妊娠的研究进展[J]. *检验医学与临床*, 2008, 5(8):476-477.

[4] 黄树峰, 姜卫国. 人绒毛膜促性腺激素测定在妇产科中的应用[J]. *中华妇幼临床医学杂志*, 2006, 2(3):172-174.

[5] Daniel F, Brennan MD, Sanjay Kwatra MD, et al. Chronic ectopic pregnancy; two cases of acute rupture despite negative βHCG[J]. *J Emerg Med*, 2000, 19(3):249-254.

[6] Michael D, Luigi R, Stephan S, et al. Novel placental and

nonplacental serum markers in ectopic versus normal intrauterine pregnancy[J]. *Fertil Steril*, 2004, 81(4):1106-1111.

[7] 张新芝. 异位妊娠误诊的临床分析[J]. *第三军医大学学报*, 2006, 28(14):1543.

[8] Elson J, Tailor A, Banerjee S, et al. Expectant management of tubal ectopic pregnancy: prediction of successful outcome using decision tree analysis[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2004, 23(6):552-556.

(本文责任编辑 杨庆华 收稿日期:2010-02-24)