

· 论 著 ·

β -HCG、Hcy、CA125、D-D 及 FIB 联合检测 在预测早期流产中的价值*

李 兰¹, 李伟伟^{2△}

秦皇岛市妇幼保健院: 1. 检验科; 2. 生殖医学科, 河北秦皇岛 066004

摘要:目的 探讨 β 人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)、糖类抗原(CA)125、同型半胱氨酸(Hcy)、D 二聚体(D-D)及纤维蛋白原(FIB)联合检测预测早期流产的诊断价值。方法 选取 2018 年 5 月至 2019 年 6 月于秦皇岛市妇幼保健院就诊的 130 例妊娠 6~8 周先兆性流产患者为研究对象, 其中 2 例失访, 根据是否流产分为继续妊娠组(67 例)和难免流产组(61 例); 另选取同期体检的健康早孕者 46 例作为健康妊娠组。采用全自动发光免疫法检测 β -HCG、CA125、Hcy 水平; 采用比浊法检测 D-D 水平; 在全自动凝血仪上采用 Clauss 法检测 FIB 水平。比较 3 组间 β -HCG、CA125、Hcy、D-D、FIB 的水平差异, 绘制受试者工作特征曲线判断以上指标联合检测的预测效能。结果 难免流产组的 Hcy、CA125、D-D、FIB 水平均显著高于健康妊娠组和继续妊娠组, 难免流产组的 β -HCG 水平显著低于健康妊娠组和继续妊娠组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。 β -HCG、CA125、Hcy、D-D 及 FIB 联合检测难免流产的受试者工作特征曲线下面积为 0.997, 联合预测的灵敏度和特异度分别为 96.50% 和 98.50%。结论 妊娠 6~8 周时, β -HCG、CA125、Hcy、D-D 及 FIB 联合检测对难免流产具有较高的预测价值。

关键词: 难免流产; β 人绒毛膜促性腺激素; 糖类抗原 125; 同型半胱氨酸; D 二聚体; 纤维蛋白原

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.03.003

中图分类号: R446.1; R714.21

文章编号: 1673-4130(2021)03-0266-04

文献标志码: A

Value of combined detection of β -HCG, Hcy, CA125, D-D and FIB in predicting early abortion*

LI Lan¹, LI Weiwei^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Reproductive Medicine, Qinhuangdao Maternal and Child Health Care Hospital, Qinhuangdao, Hebei 066004, China

Abstract; Objective To investigate the diagnostic value of combined detection of β -human chorionic gonadotropin(β -HCG), carbohydrate antigen(CA)125, homocysteine(Hcy), D-dimer(D-D) and fibrinogen(FIB) in predicting early abortion. **Methods** A total of 130 patients with threatened abortion at 6 to 8 weeks were selected from May 2018 to June 2019 in Qinhuangdao Maternal and Child Health Care Hospital, 2 of them were lost to follow-up. According to whether abortion, they were divided into continuous pregnancy group($n=67$) and inevitable abortion group($n=61$), the healthy early pregnant women($n=46$) in the same period were taken as the healthy pregnancy group. The levels of β -HCG, CA125 and Hcy were detected by automatic luminescent immunoassay; D-D level were detected by turbidimetric method; FIB level were detected by Clauss method in the automation coagulation analyzer. The levels of β -hCG, CA125, Hcy, D-D and FIB were compared among the three groups, and the working characteristic curve of subjects was drawn to judge the predictive efficacy of the combined detection of the above indicators. **Results** The levels of Hcy, CA125, D-D and FIB in the inevitable abortion group were significantly higher than those in the healthy pregnancy group and the continuous pregnancy group. The level of β -HCG in the inevitable abortion group was significantly lower than that in the healthy pregnancy group and continuous pregnancy group ($P < 0.05$). The area under the working characteristic curve was 0.997 when β -HCG, CA125, Hcy, D-D and FIB were combined to detect inevitable abortion, the sensitivity and specificity of the combined prediction were 96.50% and 98.50%, respectively. **Conclusion** At 6-8 weeks of gestation, the combination of β -HCG, CA125, Hcy, D-D and FIB has high predictive value for inevitable abortion.

* 基金项目: 2019 年度河北省医学科学研究课题(20191390)。

作者简介: 李兰, 女, 主管技师, 主要从事临床检验技术研究。 \triangle 通信作者, E-mail: woshifeng-531@163.com。

本文引用格式: 李兰, 李伟伟. β -HCG、Hcy、CA125、D-D 及 FIB 联合检测在预测早期流产中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(3):

Key words: inevitable abortion; β -human chorionic gonadotropin; carbohydrate antigen 125; homocysteine; D-dimer; fibrinogen

先兆流产是妊娠一种较常见的病理状态,主要临床症状为阴道少量流血,伴或者不伴有腹痛或腰痛^[1]。有研究表明, β 人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)、糖类抗原(CA)125、同型半胱氨酸(Hcy)、D二聚体(D-D)及纤维蛋白原(FIB)等均与先兆流产相关^[2-4]。本研究对健康妊娠人群、先兆流产患者中的继续妊娠及难免流产者血清中的 β -HCG、CA125、Hcy、D-D和FIB水平进行检测,探讨以上指标联合检测在预测早期流产中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 5 月至 2019 年 6 月就诊于秦皇岛市妇幼保健院,且符合纳入标准的 6~8 周先兆流产患者 130 例作为研究对象,其中 2 例失

访,根据是否流产分为难免流产组(61 例)和继续妊娠组(67 例)。另收集 46 例同期在该院进行检查的健康早孕者作为健康妊娠组。先兆流产患者有 2 例失访,随访率为 98.46%,健康妊娠组的随访率为 100.00%。所有先兆流产的患者需在治疗前检测 β -HCG、CA125、Hcy、D-D、FIB 水平。先兆流产患者均在抽血检测后给予肌肉注射 HCG、黄体酮。本研究经秦皇岛市妇幼保健院伦理委员会讨论通过,所有受试者均签署知情同意书。3 组研究对象的年龄、体质指数(BMI)、孕周、孕次、基础抗缪勒管激素(AMH)和基础促卵泡生成激素(FSH)等基础资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组研究对象基础资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	孕周(周)	孕次(n)	基础 AMH(ng/mL)	基础 FSH(mIU/mL)
健康妊娠组	46	30.04±0.88	21.64±0.65	6.81±0.74	2.06±0.62	3.42±0.98	5.79±1.55
继续妊娠组	67	29.89±0.87	21.83±0.48	6.69±0.70	2.00±0.72	3.83±1.16	5.26±1.54
难免流产组	61	30.12±0.79	21.80±0.64	6.91±0.60	1.87±0.69	3.84±0.99	5.29±1.75
F		2.152	1.498	1.577	1.110	1.310	1.733
P		0.119	0.226	0.210	0.332	0.273	0.180

1.2 纳入、排除标准 纳入标准:(1)所有研究对象均为自然妊娠,年龄 25~37 岁。(2)符合《妇产科学》(第 8 版)^[5]中关于先兆流产的诊断标准。(3)所有研究对象在就诊前未经过任何治疗。(4)所有研究对象在就诊前未服用过任何与凝血有关的药物。(5)经超声诊断为宫内早孕,且为单胎妊娠。健康妊娠组纳入标准为宫内单胎,且为自然受孕,无其他疾病。排除标准:(1)经辅助生殖技术受孕。(2)有严重的凝血功能异常。(3)伴有妊娠合并症,如糖尿病、高血压等。(4)其他感染性疾病。(5)合并子宫内膜异位症、子宫肌瘤及其他生殖器肿瘤等影响 CA125 水平的疾病。(6)随访过程中失访的患者。

1.3 方法 所有受试者清晨空腹抽取静脉血,乙二胺四乙酸抗凝管 3 mL,肝素抗凝管 3 mL。将采集的血液标本进行离心处理,3 000 r/min 离心 10 min 后分离上层血浆备用。采用全自动发光免疫法检测 CA125、 β -HCG 和 Hcy 水平(罗氏,Cobas601),采用比浊法检测 D-D 水平(法国,Stago),在全自动血凝仪上采用 Clauss 法检测 FIB 水平(法国,Stago),采用电阻抗法检测血液中的血小板(日本,sysmety XT-2100)。所有的检测均严格按照仪器和试剂的操作说明执行。

1.4 观察指标 比较难免流产组、继续妊娠组、健康

妊娠组 3 组间的 β -HCG、CA125、Hcy、D-D、FIB 水平。以孕 28 周前的妊娠结局为金标准,分别绘制血清 β -HCG、CA125、Hcy、D-D、FIB 水平与难免流产间的受试者工作特征曲线(ROC 曲线),以及计算 β -HCG、CA125、Hcy、D-D、FIB 联合检测预测难免流产的特异度、灵敏度等。以最左侧拐点为临界值。

1.5 统计学处理 采用 SPSS25.0 进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组内两两比较采用 LSD-t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。采用 ROC 曲线作为反映灵敏度和特异度连续变量的综合指标,其曲线下面积(AUC)越大,准确性越高,AUC 为 0.5~0.7 表示有较低的准确性,>0.7~0.9 表示有一定的准确性,>0.9 表示有较高的准确性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组间 β -HCG、CA125、Hcy、D-D、FIB 水平比较 3 组研究对象的 β -HCG、CA125、Hcy、D-D、FIB 检测结果均符合正态分布。难免流产组的 Hcy、CA125、D-D、FIB 水平均显著高于健康妊娠组和继续妊娠组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。难免流产组的 β -HCG 水平显著低于健康妊娠组和继续妊娠组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 β-HCG、CA125、Hcy、D-D、FIB 预测难免流产的 ROC 曲线分析 本研究结果显示, Hcy 单独检测预测难免流产的灵敏度最高, 为 96.70%, 但其特异度较低, 仅为 55.70%, 所以不能单独用于难免流产的预测。CA125 单独检测预测难免流产的灵敏度和特异度均较高, 分别为 88.69% 和 88.66%, 其 AUC 为 0.946; β-HCG 单独检测预测难免流产的灵敏度为 88.50%, 特异度为 85.10%, AUC 为 0.932。CA125 单独检测预测难免流产的 AUC 高于 β-HCG (0.946

vs. 0.932), 但是 CA125 单独检测的 AUC 仍然低于 β-HCG、CA125、Hcy、D-D 和 FIB 联合检测时的 AUC (0.946 vs. 0.997), 说明 β-HCG、CA125、Hcy、D-D 和 FIB 联合检测预测难免流产具有较高的价值。β-HCG、CA125、Hcy、D-D 和 FIB 联合检测预测难免流产的灵敏度为 96.50%, 低于 Hcy 单独检测的灵敏度, 并未增加预测的灵敏度。β-HCG、CA125、Hcy、D-D 和 FIB 联合检测预测难免流产的特异度高于各指标单独检测的特异度。见表 3。

表 2 3 组研究对象的 β-HCG、CA125、Hcy、D-D、FIB 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Hcy(μmol/L)	CA125(U/mL)	D-D(mg/L)	FIB(g/L)	β-HCG(mIU/mL)
健康妊娠组	46	3.83±0.80	23.93±4.04	0.60±0.05	3.51±0.57	39 340.51±12 458.39
继续妊娠组	67	5.81±1.34	34.58±2.89	0.76±0.08	4.52±0.53	10 983.89±5 154.84
难免流产组	61	6.96±0.91 ^a	42.27±4.82 ^a	0.89±0.11 ^a	5.87±0.94 ^a	5 907.18±1 846.92 ^a
F		111.332	275.87	156.242	149.94	312.98
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与健康妊娠组和继续妊娠组比较, ^aP<0.05。

表 3 各指标单独检测与联合检测预测难免流产的诊断效能的比较

指标	曲线下面积	临界值	P	95%CI		灵敏度(%)	特异度(%)
				下限	上限		
β-HCG	0.932	8 764.50 mIU/mL	<0.001	0.889	0.975	88.50	85.10
CA125	0.946	38.47 U/mL	<0.001	0.862	0.962	88.69	88.66
Hcy	0.799	5.70 μmol/L	<0.001	0.721	0.877	96.70	55.70
D-D	0.857	0.84 mg/L	<0.001	0.794	0.921	73.80	85.10
FIB	0.740	5.35 g/L	<0.001	0.652	0.828	59.00	88.10
联合检测	0.997	—	<0.001	0.992	1.000	96.50	98.50

注:—表示此项无数据。

3 讨论

先兆流产是早孕的常见并发症, 其发病机制较复杂。先兆流产的发生受多种因素的影响, 其中凝血功能的异常增高会导致胚胎停育或者胎盘早剥等情况的发生, 所以目前凝血功能与先兆流产的关系是临床关注的热点^[6-7]。D-D 是反映纤溶蛋白功能的一种蛋白质, 水平增高则说明机体处于高凝状态。FIB 主要由肝脏合成, 具有凝血功能, 水平升高同样表示血液的高凝状态。Hcy 是一种含巯基的氨基酸, 其作用机制是 Hcy 水平升高可以导致血管内皮损伤, 从而增强血小板的功能, 成为高凝状态的独立危险因素。NELEN 等^[8] 研究结果显示, Hcy 在复发性流产患者体内的水平显著高于健康早孕组, 提示 Hcy 可能通过损害绒毛膜的血管内皮从而导致胚胎死亡和流产。叶贵诚等^[9] 研究显示, 先兆流产组 Hcy 水平显著升高, 推断 Hcy 是先兆流产发生的独立危险因素。HCG 是在人体早孕过程中由滋养细胞分泌的一种糖蛋白, 主要有 α 和 β 2 个亚基。而 β-HCG 常被临床用

来评估胚胎发育及绒毛功能, 也用于判断先兆流产的结局, 是临床较公认的预测难免流产的指标。腾海燕等^[10] 研究表明, 在自然流产组血清 CA125 水平显著升高, 且高于先兆流产继续妊娠组和健康早孕组, 提示联合检测 CA125 和 HCG 对判断先兆流产的预后具有诊断价值。另有研究表明, 当滋养层和蜕膜细胞分离或者蜕膜被破坏后, 血液中的 CA125 水平异常升高^[11]。所以, 临床上较多学者用 CA125 水平预测先兆流产的结局。

本研究结果显示, 难免流产组的 Hcy、CA125、D-D、FIB 的水平均显著高于健康妊娠组和继续妊娠组, β-HCG 水平显著低于健康妊娠组和继续妊娠组, 差异有统计学意义(P<0.05)。在健康妊娠时, β-HCG 会随着孕周的增加而升高, 在孕 10 周左右到达高峰, 目前临床较为公认的事实是 β-HCG 水平越低说明流产的概率越大, 本研究结果也表明, β-HCG 在难免流产组的水平显著低于其他 2 组。而难免流产的患者 Hcy、D-D、FIB 水平高于继续妊娠组, 说明可能是体

内的高凝状态影响了胎盘的正常血供,从而导致不良的结局。ROC 曲线分析结果显示, Hcy 单独检测预测难免流产的灵敏度最高,为 96.70%,但是其特异度较低,仅为 55.70%,所以 Hcy 单独检测用于难免流产的预测价值较低。CA125 单独检测预测难免流产的灵敏度和特异度均较高,分别为 88.69% 和 88.66%,其 AUC 为 0.946。但是 β -HCG、CA125、Hcy、D-D、FIB 联合检测预测难免流产的灵敏度和特异度分别为 96.50% 和 98.50%,AUC 为 0.997,均显著优于各指标单独检测。

参考文献

[1] 毕艳慧. 先兆流产孕妇同型半胱氨酸、叶酸及凝血功能与妊娠结局的相关性研究[J]. 锦州医科大学学报, 2018, 39(5):22-25.
 [2] 廖琪. 凝血功能、同型半胱氨酸、B 族维生素与早期先兆流产相关性[J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27(12): 1600-1603.
 [3] 黄烨, 陈纬, 刁军成. CA125、HCG 和 P 对早期先兆流产患者妊娠结局预测的比较[J]. 重庆医科大学学报, 2016, 41(3):253-258.
 [4] 林涛, 沈晓露, 潘豪杰, 等. D-二聚体在孕早期不明原因复

发性流产患者中临界值的探讨[J]. 生殖医学杂志, 2018, 27(4):339-344.
 [5] 谢幸. 妇产科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 48-49.
 [6] WADA H. Pre-thrombotic(hypercoagulable) state/hypercoagulable disease[J]. Rinsho Byor, 2015, 63(5):1405-1411.
 [7] WANG Y, LIN X, WU Q, et al. Thrombophilia makers in patients with recurrent early miscarriage [J]. Clin Lab, 2015, 61(8):1787-1794.
 [8] NELEN W L, BULTEN J, STEGERS E A, et al. Maternal homo-cysteine and chorionic vascularization in recurrent early pregnancy loss[J]. Hum Reprod, 2000, 15(4):954-960.
 [9] 叶贵诚, 王冬娥, 程立子, 等. 血清同型半胱氨酸及亚甲基四氢叶酸还原酶与先兆流产相关性研究[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(4):443-445.
 [10] 滕海燕, 许忠波, 陈晓勇. 血清 CA125 和 β -hCG 水平检测对先兆流产的临床意义[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(24):4037-4039.
 [11] 尹莉莉, 杜叶平. CA125 与妇科肿瘤的相关研究进展[J]. 山西医药杂志, 2012, 41(8):781-782.

(收稿日期:2020-05-02 修回日期:2020-08-17)

(上接第 265 页)

参考文献

[1] 林晶晶, 郑艳梅. 469 例血小板输注疗效分析[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(15):2198-2200.
 [2] 林奕斌, 冯裔, 谢金颖. 血小板抗体检测在反复输血中的应用[J]. 深圳中西医结合杂志, 2018, 28(24):69-70.
 [3] 吴玉敏, 张慧, 赵志红. 反复输血患者的血小板抗体及其与输注治疗效果的关系分析[J]. 内科, 2017, 12(3):390-391.
 [4] 孙春玲. 探究反复输血治疗的血液病患者行血小板抗体筛查及配型对预防免疫性输注无效的临床意义[J]. 现代诊断与治疗, 2018, 29(7):1080-1082.
 [5] 李双玉, 董磊. 血小板输注无效的原因及临床应对[J]. 继续医学教育, 2019, 33(1):57-59.
 [6] 王卓, 王修银, 黄桢, 等. 临床血小板输注效果差异性研究[J]. 实验与检验医学, 2016, 34(4):528-529.
 [7] 谢军花, 叶菲, 吴莉莉, 等. 血小板输注无效的回顾性调查分析[J]. 临床血液学杂志, 2016, 29(8):661-663.
 [8] 卫生部. 临床输血技术规范 [EB/OL]. (2000-06-02) [2020-01-06]. <https://wenku.baidu.com/view/e3e962ff777f5acfa1c7aa00b52acfc788eb9fe0.html>.
 [9] 董晓锋, 邵树军, 兰帅奇, 等. 肿瘤患者血小板抗体筛查的影响因素分析[J]. 中国输血杂志, 2018, 31(11):1295-

1297.
 [10] 袁慧铭, 邓永乐, 陈志龙, 等. 血型, 性别及输血次数与血小板抗体阳性率关系的探讨[J]. 中国输血杂志, 2017, 30(7):742-744.
 [11] 柯浩珍, 徐静, 葛雪微. 西宁地区血小板输注次数与血小板抗体产生及其疗效的相关性分析[J]. 高原医学杂志, 2018, 28(2):57-60.
 [12] 张妍杰. 输血治疗对反复输注血小板血液病患者的作用[J]. 中国实用医药, 2019, 14(4):84-86.
 [13] AGARWAL N, CHATTERJEE K, SEN A, et al. Prevalence of platelet reactive antibodies in patient's refractory to platelet transfusions[J]. Asian J Transfus Sci, 2014, 8(2):126-127.
 [14] 庞桂芝, 张趁利, 娄白敏, 等. 无偿献血者与患者血小板抗体检测结果分析[J]. 中国输血杂志, 2015, 28(2):191-192.
 [15] 金琪, 叶宏辉, 徐凤娟, 等. 孕妇产检中血小板抗体检测结果分析[J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(2):145-146.
 [16] 周文杰, 金民, 王峰. 血液病患者血小板输注治疗的效果及影响因素 Logistic 回归分析[J]. 血栓与止血学, 2017, 23(5):795-797.

(收稿日期:2020-05-11 修回日期:2020-08-26)