

• 论 著 •

上海地区成年非妊娠女性血清 β -HCG 参考区间的建立^{*}

马小燕, 庄文芳, 褚 闽[△]

上海理工大学附属市东医院检验科, 上海 200438

摘 要:目的 建立上海地区成年非妊娠女性血清 β -人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)的参考区间,并探讨其与年龄的关系。方法 选取 2021 年 3 月至 2023 年 12 月该院的 854 例非妊娠女性为研究对象,最终纳入 800 例符合标准者。采用磁微粒酶免法检测所有血清标本 β -HCG 水平,对不同年龄段血清 β -HCG 结果进行统计学分析,并用单侧 95% 参考区间法计算各年龄段的参考区间。结果 非妊娠女性血清 β -HCG 结果呈非正态分布, Spearman 相关分析显示 β -HCG 中位水平与年龄相关(相关系数为 0.859, $P < 0.05$)。采用百分位数法建立的参考区间分别是 18~<41 岁 0.00~3.03 mIU/mL, 41~55 岁 0.00~4.61 mIU/mL, >55 岁 0.00~6.80 mIU/mL, 不同年龄组间血清 β -HCG 水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。经文献回顾,不同实验室血清 β -HCG 的参考区间具有差异,该研究根据实际情况建立适合的参考区间并通过验证。结论 应按年龄段建立成年非妊娠女性血清 β -HCG 的参考区间,为临床诊断和治疗提供科学依据。

关键词: β -人绒毛膜促性腺激素; 成年非妊娠; 参考区间

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.05.017

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2025)05-0595-04

文献标志码:A

Establishment of reference intervals for serum β -HCG in adult non-pregnant women in Shanghai^{*}

MA Xiaoyan, ZHUANG Wenfang, CHU Min[△]

Department of Clinical Laboratory, Shidong Hospital Affiliated to University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200438, China

Abstract: Objective To establish the reference intervals of serum β -human chorionic gonadotropin (β -HCG) in adult non-pregnant women in Shanghai, and to explore its relationship with age. **Methods** A total of 854 non-pregnant women in the hospital from March 2021 to December 2023 were selected as the research objects, and 800 women who met the criteria were finally included. All serum β -HCG levels were detected by magnetic particle enzyme immunoassay. The results of serum β -HCG in different age groups were statistically analyzed, and the reference intervals of each age group was calculated by one-sided 95% reference interval method. **Results** The distribution of serum β -HCG in non-pregnant women was not normal. Spearman correlation analysis showed that the median level of β -HCG was correlated with age (correlation coefficient was 0.859, $P < 0.05$). The reference intervals established by percentile method were 0.00—3.03 mIU/mL 18—<41 years old, 0.00—4.61 mIU/mL 41—55 years old, 0.00—6.80 mIU/mL >55 years old, respectively, the difference of serum β -HCG level between different age groups was statistically significant ($P < 0.05$). According to the literature review, the reference intervals of serum β -HCG in different laboratories were different. In this study, the appropriate reference intervals were established and verified according to the actual situation. **Conclusion** The reference intervals of serum β -HCG in adult non-pregnant women should be established according to their age, so as to provide scientific basis for clinical diagnosis and treatment.

Key words: β -human chorionic gonadotropin; adult non-pregnant; reference interval

人绒毛膜促性腺激素(HCG)作为胎盘合体滋养层细胞分泌的一种糖蛋白激素,其分子结构复杂,相对分子质量为 37.5×10^3 ,是由 α 和 β 亚基以非共价键结合而成的异二聚体。其中 HCG α 亚基与促甲状腺激素(TSH)、促卵泡激素(FSH)、促黄体激素(LH)

的 α 亚基高度同源,可导致交叉免疫反应; β 亚基与其他激素不同,决定了其功能和特异性^[1-2]。在妊娠进程的最早阶段,即受精卵形成的 1 周内, β -HCG 便开始释放,其水平在第 2 周左右显著攀升,妊娠期第 2~3 个月时达到峰值,随后逐渐下降,因其早期变化显

^{*} 基金项目:上海市杨浦区重点学科项目(22YPZB03);上海市杨浦区科学技术委员会杨浦区卫生健康委员会科研项目(YPM202309)。

作者简介:马小燕,女,主管技师,主要从事临床免疫学相关研究。 [△] 通信作者, E-mail:673950604@qq.com。

著,是目前诊断早期妊娠最为敏感和可靠的指标^[3-4]。此外, β -HCG 对于维持妊娠至关重要,它不仅促进卵巢黄体转变为妊娠黄体,还调节类固醇激素的合成,从而保障受精卵着床,胚胎不受排斥^[5]。临床上通过检测患者的血清 β -HCG 值,来确认和监测妊娠状态,辅助诊断滋养细胞疾病,睾丸与卵巢生殖细胞肿瘤及评估唐氏综合征。

有研究显示,性激素水平受种族、地域、年龄、性别等多种因素的影响^[6],医学实验室开展检测项目通常是依据该项目说明书中推荐的生物学参考区间,笔者在与临床医生沟通及分析患者实验数据与实际情况时发现,说明书中的参考区间范围有限,给临床医生带来困扰,例如对围绝经期女性而言,血清 β -HCG 值升高是由怀孕引起,还是生理性升高有待商榷。正确可靠的参考区间是临床医生给予患者精准诊治的前提和保障,实验室有必要为临床诊疗提供适宜本地区检验项目的参考区间。GRONOWSKI^[7]在 2020 年的研究表明,应当分别建立男性和女性的血清 β -HCG 参考区间,并且女性随着年龄的增长应当按年龄段建立参考区间,以减少临床误诊风险,为此有必要开展此项研究。参照我国行业标准《临床实验室检验项目参考区间的制定》(WS/T402—2012)文件,笔者初步建立本实验室 β -HCG 的参考区间,并探讨假阳性妊娠试验在非妊娠围绝经期和绝经后女性中的临床意义,为临床诊断提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 3 月至 2023 年 12 月于本院体检中心健康体检的 854 例非妊娠女性为研究对象。年龄 18~85 岁,按年龄分为 3 组:18~<41 岁组,41~55 岁组,>55 岁组。根据我国行业标准《临床实验室检验项目参考区间的制定》(WS/T402—2012)对健康个体的要求制订纳入及排除标准。纳入标准:(1)≥18 岁的非妊娠期女性,在上海杨浦地区居住 1 年以上;(2)无恶性肿瘤及放化疗病史;(3)无自身免疫性疾病;(4)无甲状腺、下丘脑和垂体等内分泌疾病病史;(5)无肝肾功能不全病史;(6)无卵巢综合征、卵巢切除、滋养细胞疾病等妇科病史;(7)无吸烟史;(8)体重指数(BMI)<26 kg/m²;(9)近 3 个月无激素治疗史,如口服避孕药,雌激素,孕激素。排除标准:(1)妊娠和哺乳期女性;(2)BMI≥26 kg/m²;(3)近 3 个月有激素治疗史;(4)脂血和溶血标本。本研究取得本院医学科研伦理委员会的批准,符合伦理学标准。

1.2 仪器与试剂 东曹 AIA-2000 全自动免疫分析仪与配套试剂(磁微粒酶免法)组成的检测 β -HCG 的检测系统经性能验证评价通过。严格按照科室作业指导书进行仪器维护、保养和校准,每日进行高、低 2 个水平质控测定,检测项目质控在控,日间变异系数(CV)<5%。该项目参加上海市临床检验中心组织的室间质量评价活动,回报结果均为满意,偏移可接受。

1.3 方法 空腹抽取外周静脉血 4 mL 于无抗凝剂真空采集管中,静置待完全凝集后,3 000 r/min 离心 10 min。采用日本东曹 AIA-2000 全自动免疫分析仪及配套的原装试剂盒检测 854 例非妊娠女性的血清 β -HCG 水平。

1.4 判断离群值 参照《临床实验室检验项目参考区间》(WS/T402—2012)的制定:对每组数据由小到大排序,将疑似离群值的检测结果和其相邻值的差值(D)和数据全距(R)相除,若 $D/R \geq 1/3$ 则考虑为离群值,将其所对应的检测数据剔除;若有 2 个以上疑似离群值,可将最小的疑似离群值作如上处理,若都 $\geq 1/3$,则需要将所有点都剔除;若都 $< 1/3$,则保留所有数据(R 为数据中最大值与最小值之差)。

1.5 统计学处理 利用 SPSS25.0 软件进行数据统计和分析。采用 K-S 检验进行数据正态性分析,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,按 $\pm 1.96s$ 计算参考区间;采用 Spearman 相关分析 β -HCG 水平与年龄的相关性;对于非正态分布的计量资料以中位数及百分位数表示。以百分位数法按单侧 95% 计算参考区间。两组比较采用非参数 Mann Whitney U 检验,多组比较采用非参数 Kruskal Wallis H 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的一般资料 选取 854 例非妊娠女性,通过踢出离群值及纳入排除标准最终选取有效数据 800 例作为研究对象,其中 18~<41 岁组 334 例,41~55 岁组 338 例,>55 岁组 128 例。所有数据经 K-S 检验提示为非正态分布,后续所有数据统计均采用中位数及百分位数表述,采用百分位数法确立参考区间, P_{95} 为单侧参考值上限。

2.2 血清 β -HCG 水平与年龄的相关性趋势 以年龄为 X 轴, β -HCG 中位水平为 Y 轴做散点图,进行 3 次回归拟合分析年龄对 β -HCG 中位水平影响的显著性(拟合优度 0.799, $P < 0.05$),结果显示血清 β -HCG 水平随年龄增长呈现升高趋势,见图 1。利用 Spearman 相关分析计算 β -HCG 中位水平与年龄的相关系数为 0.859 ($P < 0.05$)。

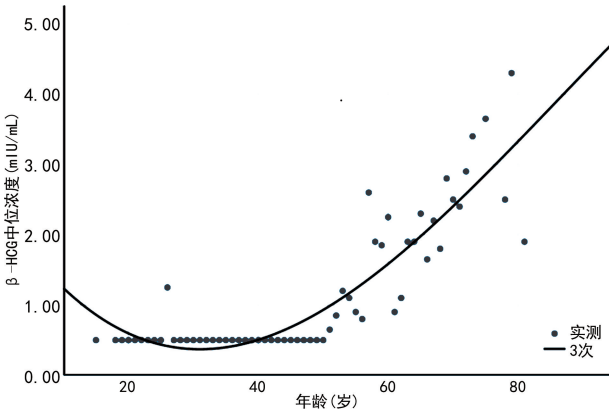


图 1 β -HCG 中位水平与年龄关系

2.3 不同年龄段血清 β -HCG 水平及参考区间 在本研究中,经非参数 Kruskal Wallis H 检验得出 β -HCG 水平在不同年龄组间差异有统计学意义($P < 0.05$),血清 β -HCG 平均水平随年龄增长呈升高趋势;采用百分位数法,按单侧 95%建立了非妊娠女性血清 β -HCG 的参考区间:18~<41 岁 0.00~3.03 mIU/mL,41~55 岁 0.00~4.61 mIU/mL,>55 岁 0.00~6.80 mIU/mL。见表 1。

2.4 不同来源的血清 β -HCG 参考区间比较 结果

显示,不同来源的血清 β -HCG 参考区间有一定的差异,见表 2。

表 1 不同年龄段血清 β -HCG 的水平及参考区间(mIU/mL)

年龄(岁)	<i>n</i>	<i>P</i> ₂₅	<i>P</i> ₅₀	<i>P</i> ₇₅	<i>P</i> ₉₅	平均值	参考区间
18~<41	334	0.50	0.50	0.50	3.03	0.81	0.00~3.03
41~55	338	0.50	0.50	1.00	4.61	1.09	0.00~4.61
>55	128	1.00	2.00	3.40	6.80	2.52	0.00~6.80

表 2 不同来源的血清 β -HCG 参考区间的比较

参考区间来源	年龄(岁)	研究例数(<i>n</i>)	检测方法	参考区间(mIU/mL)
试剂说明书(日本东曹)	全年龄段	—	磁微粒酶免法	0.0~0.5
全国临床检验操作规程	绝经前	—	电化学发光免疫分析法	0.0~5.3
	绝经后	—		0.0~8.3
文献[14]	18~<41	720	—	2.0~4.6
	41~55			2.0~7.7
	>55			2.0~13.1
文献[12]	<40	8 507	—	0~5
	40~<50			0~7
	≥50			0~13
本研究	18~<41	334	磁微粒酶免法	0.00~3.03
	41~55	338		0.00~4.61
	>55	128		0.00~6.80

注:—表示此项无数据。

2.5 参考区间验证 根据我国行业标准《临床实验室检验项目参考区间的制定》(WS/T402—2012)中推荐的小样本验证方法,选取 2023 年 12 月体检中 3 个年龄段内表观健康成年非妊娠女性各 20 例,检测其血清 β -HCG 值,将 20 例测定值与需要验证的参考区间比较,若落在参考限外的测定值不超过 2 例,则该参考区间验证通过可直接使用;若 3 个或 3 个以上测定值超出,则需要重新筛选 20 例,重复上述操作;同样若不超过 2 个测定值超出该参考区间,则可以使用;若仍然有 3 个或 3 个以上测定值超出,则该参考区间不适用,需重新建立。本研究建立的参考区间验证通过,见表 3。

表 3 参考区间的验证

标本数(份)	年龄(岁)	检测结果(mIU/mL)	验证的参考区间(mIU/mL)
20	18~<41	<0.50	0.00~3.03
20	41~55	<2.21	0.00~4.61
20	>55	<5.60	0.00~6.80

3 讨 论

临床医生参考检验数据对疾病做出诊断和治疗,因此提供可靠准确的生物学参考区间至关重要。我

国发布的行业标准中尚未公布血清 β -HCG 的参考区间,多数实验室采用试剂说明书中推荐的参考区间,而试剂说明书中的参考区间多基于国外人群和人种研究,由于激素具有人群、地域、年龄、风俗习惯等差异,故其参考区间不适合直接应用于本地区人群,这是本研究开展的前提和意义。本研究参照行业标准《临床实验室检验项目参考区间的制定》(WS/T402—2012)对所有数据进行离群值剔除,并查阅病史结合影像学资料,最终纳入 800 例可行数据,在对数据的分析计算后得出参考区间,并通过验证。

在对所有数据整理分析中发现围绝经期和绝经后女性血清 β -HCG 值普遍高于绝经前未孕女性,且两组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$),这与本研 究所得参考区间 18~<41 岁 0.00~3.03 mIU/mL,41~55 岁 0.00~4.61 mIU/mL,>55 岁 0.00~6.80 mIU/mL,具有一致性趋势,且 3 个年龄段内的 β -HCG 平均水平分别为 0.81 mIU/mL、1.09 mIU/mL、2.52 mIU/mL,这也证实了不同年龄段内的血清 β -HCG 水平确实不同,临床实验室应该分年龄段建立不同的参考区间。本研究所得的参考区间在 3 个年龄段内具有差异性,这可能是由于绝经后女性卵巢功能下降,雌激素和孕酮的负反馈抑制作用减

弱,导致体内 β -HCG 和 FSH 水平升高。国外有报道,非妊娠期出现血清 β -HCG 结果阳性^[8],后有研究证实非妊娠期血清 β -HCG 水平升高可能与垂体有关^[9-10]。目前,临床实验室中的检测手段不能区分不同的 β -HCG 分子及不同的生物活性形式。因此,以化学发光技术为基础、依赖抗原-抗体反应的现有检测手段无法区分真正的目标 β -HCG 分子^[11],这可能也是绝经后女性血清 β -HCG 低水平升高的原因之一。

本研究得出的参考区间(18~<41 岁 0.00~3.03 mIU/mL;41~55 岁 0.00~4.61 mIU/mL,>55 岁 0.00~6.80 mIU/mL)与试剂说明书(日本东曹)中提供的参考区间 0.0~0.5 mIU/mL 上限差异较大,可能与试剂生产国家人群、气候、饮食文化习惯差异等有关,且说明书中的参考区间是基于全年龄段人群研究,未划分年龄段。在《全国临床检验操作规程》中非妊娠女性参考区间为绝经前 0.0~5.3 mIU/mL,绝经后 0.0~8.3 mIU/mL,与本研究所得的参考区间不同,本研究中按年龄段建立不同的参考区间是优势之处,不同的检测方法其灵敏度、特异度、抗干扰能力等不同,这可能是导致差异的原因之一。TACKER^[12]在 2019 年通过对 8 507 例所有年龄段健康非妊娠女性的血清 β -HCG 结果进行分析所得参考区间为<40 岁 0~5 mIU/mL,40~<50 岁 0~7 mIU/mL, ≥ 50 岁 0~13 mIU/mL,本研究结果与上述参考区间下限相同,上限均小于上述研究结果,可能与本研究中的总研究例数过少有关。SNYDER 等^[13]在 2005 年对 720 例健康非妊娠女性的血清 β -HCG 水平研究发现,18~<41 岁女性血清 β -HCG 水平为 2.0~4.6 mIU/mL;41~55 岁女性血清 β -HCG 水平为 2.0~7.7 mIU/mL;55 岁以上女性血清 β -HCG 水平为 2.0~13.1 mIU/mL。本研究所得参考区间与 SNYDER 等^[13]相比,年龄段划分一致,总体趋势一致,但上限和下限均小于 SNYDER 等^[13]的结果,这可能是由于国外人种、地域、检测仪器方法不同导致的差异。综上表明不同实验室间 β -HCG 的参考区间不同,建议患者固定实验室检测,有利于长期观察和比较。本研究以年龄为 X 轴, β -HCG 中位水平为 Y 轴做散点图,进行 3 次回归拟合分析年龄对 β -HCG 中位水平的影响,显示非妊娠女性血清 β -HCG 水平随年龄增长呈现升高趋势,故应该分年龄段制订更合理的参考区间。而 PATEL 等^[14]研究表明,血清 FSH 和 β -HCG 水平在 55 岁后不再继续增加,因此, β -HCG 的年龄特异性参考区间不需要超过 55 岁,对于年龄 ≥ 55 岁的女性,建议 β -HCG 的临界值为 14.0 mIU/mL。本研究未增加足够的样本量,也未将男性血清 β -HCG 纳入其中,所得参考区间仅为女性,未完全满足临床需求,也未进一步探讨性别、年龄与 β -

HCG 的关系,尚需更大人群样本量进行验证。

综上所述,本研究通过对 800 例成人非妊娠女性血清 β -HCG 结果研究分析,初步建立了本地区成人非妊娠女性血清 β -HCG 的参考区间,为临床诊疗提供了有效帮助。

参考文献

[1] 熊涛,刘利航,谢建渝,等.早孕女性血孕酮和人绒毛膜促性腺激素的生物参考区间及临床意义[J].检验医学与临床,2009,6(6):448-450.

[2] 王丽艳,刘琳,金盼盼,等.人绒毛膜促性腺激素在早期妊娠中的生物学功能研究进展[J].现代妇产科进展,2021,30(9):713-715.

[3] 谢海宇,秦静,张艳妮,等. β -人绒毛膜促性腺激素快速高灵敏化学发光 POC 检测方法的建立及评价[J].中国免疫学杂志,2024,40(3):615-620.

[4] 王琳琪,牟沁,张春梅,等.经阴道彩超联合血清 ADAM12-S、 β -HCG、孕酮检测在异位妊娠诊断中的应用[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(3):450-458.

[5] 尚红,王毓三,申子瑜,等.全国临床检验操作规程[M].北京:人民卫生出版社,2015,376-377.

[6] 刘凤莲,茅凌翔,纪润璧,等.镇江地区成年男性血清性激素参考区间探讨[J].检验医学与临床,2020,17(8):1080-1082.

[7] GRONOWSKI A M. Why is it so Hard to report quantitative human chorionic gonadotropin results [J]. J App Lab Med,2020,5(5):847-849.

[8] BASHAM M M,NNBRYAN T. Postmenopausal pregnancy? Evaluation of elevated hCG in a 59-year-old woman[J]. BMJ Case Reports,2017,2017:bcr2016218807.

[9] HAGE L E,HATIPOGLU B. Elevated hCG can be a benign finding in perimenopausal and postmenopausal women[J]. Cleve Clin J Med,2021,88(11):635-639.

[10] COLE L A. New discoveries on the biology and detection of human chorionic gonadotropin[J]. Reprod Biol Endocrinol,2009,7(1):8.

[11] 王子昭,黎秋红,朱顺鹏,等.人绒毛膜促性腺激素持续性低水平升高误诊分析[J].临床误诊误治,2024,37(9):6-10.

[12] TACKER D H. Retrospective evaluation of 99th percentile hCG results to adjust clinical decision points[J]. Clin Biochem,2019,74:76-79.

[13] SNYDER J A,SHANNON H,PARVIN C A,et al. Diagnostic considerations in the measurement of human chorionic gonadotropin in aging women[J]. Clin Chem,2005,51(10):1830-1835.

[14] PATEL K K,QAVI A J,HOCK K G,et al. Establishing reference intervals for hCG in postmenopausal women [J]. Clin Biochem,2017,50(4/5):234-237.