

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.14.018

血清 β -HCG、PLGF 联合 VEGF 水平在输卵管妊娠诊断鉴别中的临床应用 *

沈佩军^{1,2} 黎俊² 蔡美玲² 尉文功² 罗仪^{2Δ}

(1 同济大学 上海 201700; 2 复旦大学附属中山医院青浦分院妇科 上海 201700)

摘要 目的:探讨血清 β -人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)、胎盘生长因子(PLGF)联合血管内皮生长因子(VEGF)水平在输卵管妊娠诊断鉴别中的价值。**方法:**收集我院于2014年1月~2015年1月间收治的输卵管妊娠患者50例作为观察组。另取同期在我院体检的正常宫内妊娠的孕妇50例作为对照组。采用酶联免疫法检测血清中VEGF、PLGF水平,采用放射免疫法检测血清中 β -HCG水平,观察并比较两组患者血清VEGF、PLGF、 β -HCG水平,计算灵敏度及特异度。**结果:**观察组血清 β -HCG、PLGF水平低于对照组,VEGF水平高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。血清 β -HCG+PLGF+VEGF联合检测的灵敏度、特异度均较各单一指标检测高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**通过 β -HCG、PLGF联合VEGF检测方式可有效的提高诊断准确率。**关键词:** β -人绒毛膜促性腺激素;血管内皮生长因子;输卵管妊娠;异位妊娠
中图分类号:R714.22 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)14-2678-03

Application of Serum β -HCG, PLGF Combined with VEGF in Diagnosis of Tubal Pregnancy*

SHEN Pei-jun^{1,2}, LI Jun², CAI Mei-ling², WEI Wen-gong², LUO Yi^{2Δ}

(1 Tongji University, Shanghai, 201700, China; 2 Department of Gynecology, Qingpu Branch of Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai, 201700, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the value of serum β -Human chorionic gonadotropin (β -HCG), placental growth factor (PLGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in the diagnosis of tubal pregnancy. **Methods:** Fifty patients with tubal pregnancy, who were admitted to Qingpu Branch of Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University from June 2014 to June 2015, were chosen as observation group, in the same period, 50 pregnant women with intrauterine pregnancy, as control group. The levels of serum VEGF and PLGF were detected by enzyme linked immunosorbent assay, and the levels of serum β -HCG were detected by radioimmunoassay. The serum VEGF, PLGF and β -HCG levels between the two groups were compared, then the sensitivity and the specificity were calculated. **Results:** The serum β -HCG and PLGF levels in the observation group were lower than those in the control group, and the serum VEGF level was higher than that in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The sensitivity and specificity of β -HCG+PLGF+VEGF combination detection were higher than the single index respectively ($P<0.05$). **Conclusion:** The combination detection of β -HCG+PLGF+VEGF can effectively improve the diagnostic accuracy.

Key words: β -human chorionic gonadotropin; Vascular endothelial growth factor; Tubal pregnancy; Ectopic pregnancy

Chinese Library Classification(CLC): R714.22 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)14-2678-03

前言

异位妊娠是妇科中较为常见的急腹症,而输卵管妊娠占异位妊娠发病率的95%^[1]。由于在输卵管中不具备使受精卵生长发育的条件,因此受精卵在生长过程中可能导致输卵管破裂,严重威胁孕妇的生命^[2]。对输卵管妊娠患者进行早期诊断,不仅可以在治疗方案的选择上更具针对性,并且也可最大限度的保留患者的生育能力。随着医疗及科技水平的提高,输卵管妊娠的诊断技术也不断完善,血清 β -人绒毛膜促性腺激素(β -Hu-

man chorionic gonadotropin, β -HCG)、腹部B超及阴道B超等诊断手段的应用,输卵管妊娠的诊断率有所提高^[3,4]。但对于孕早期尤其是在孕5周以内的患者,输卵管妊娠的诊断仍存在一定的困难^[5]。近年来血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、胎盘生长因子(Placental growth factor, PLGF)在异位妊娠的诊断中发挥了重要作用^[6]。本次研究我院采用检测血清 β -HCG联合VEGF方式对输卵管妊娠进行诊断,探讨该方案的临床价值,现总结如下。

1 资料与方法

* 基金项目:上海市青浦区科技发展基金项目(青科委[2012]68号)

作者简介:沈佩军(1978-),男,硕士研究生,主治医师,从事普通妇科方面的研究, E-mail: 2364203359@qq.com

Δ 通讯作者:罗仪(1967-),男,硕士,主任医师,从事普通妇科方面的研究

(收稿日期:2016-09-12 接受日期:2016-09-30)

1.1 一般资料

收集我院于2015年6月~2016年6月间收治的输卵管妊娠患者50例作为观察组。纳入标准:符合输卵管妊娠或常宫内妊娠诊断标准^[7];20~35岁已婚妇女;怀孕时间低于3个月;治疗前均未服用任何药物。排除标准:全身或生殖系统炎症患者;心、肝、肾等器官功能不全者;排除伴发高血压、高血糖疾病患者;其他严重的妊娠并发症者。观察组中,年龄20~35岁,平均年龄为(26.45±5.43岁);孕次为1~3次,平均为(1.53±0.46)次;停经时间为22~51天,平均为(31.34±5.45)天。另取同期在我院体检的正常宫内妊娠的孕妇50例作为对照组,年龄21~35岁,平均年龄为(26.37±5.34岁);孕次为1~3次,平均为(1.47±0.51)次;停经时间为23~49天,平均为(30.96±5.13)天。两组入选者的年龄、孕次、停经时间比较均无统计学意义(P>0.05)。

1.2 诊断标准

输卵管妊娠:存在停经史,经影像学检查显示子宫增大;经盆腔B超检查显示宫内未见孕囊,宫旁存在低回声区域,内膜明显增厚;检测血清β-HCG呈阳性;经病理学及手术检查为输卵管妊娠。正常宫内妊娠:存在停经史,经影像学检查显示子宫增大;经盆腔B超检查显示宫内可见孕囊正常;检测血清β-HCG呈阳性。

1.3 检测方法

采集两组入选者静脉血6mL,于室温下静置1h后,经3000 r/min的转速离心10 min,分离血清,置于-70℃的条件下保存,检测样本时应避免反复冻融。采用酶联免疫法检测血清中VEGF、PLGF水平,检测试剂盒均购自深圳晶美生物工程有限公司,灵敏度为15 pg/mL,批内变异系数≤5%,批间变异系数≤10%。采用放射免疫法检测血清β-HCG水平,检测试剂盒购自原子高科股份有限公司,灵敏度为5 mIU/mL,批内变异系数≤10%,批间变异系数≤15%。检测流程及操作均严格按照说明书执行。

1.4 统计学方法

采用SPSS20.0软件对数据进行处理,计数资料经由n(%)表示,数据经由卡方X²比较,计量资料经由($\bar{x} \pm s$)表示,经t检验;敏感度和特异度的计算公式如下:敏感度=真阳性例数/(真阳性例数+假阴性例数)×100%,特异度=真阴性例数/(真阴性例数+假阳性例数)×100%。P<0.05代表差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清β-HCG、VEGF及PLGF水平比较

观察组血清β-HCG、PLGF水平低于对照组,VEGF水平高于对照组,差异均有统计学意义(均P<0.05)。见表1。

表1 两组血清β-HCG、VEGF及PLGF水平比较

Table 1 Comparison of levels of serum β-HCG, VEGF and PLGF in the two groups

Groups	N	β-HCG(IU/L)	VEGF(pg/mL)	PLGF(pg/mL)
Observation group	50	1746.36±584.74	358.47±97.35	122.32±18.42
Control group	50	3073.43±1080.34	199.32±61.43	183.33±17.74
t		7.638	9.776	16.869
P		0.000	0.000	0.000

2.2 血清β-HCG、PLGF、VEGF水平在输卵管妊娠诊断鉴别中的价值分析

血清β-HCG+PLGF+VEGF联合检测的灵敏度、特异度均较各单一指标监测高,差异均有统计学意义(P<0.05)。见表2。

表2 血清β-HCG、VEGF、PLGF水平在输卵管妊娠诊断鉴别中的价值分析

Table 2 The value of β-HCG, VEGF and PLGF in the diagnosis of tubal pregnancy

Detection indexes	True positive cases	False positive	False negative	True negative	Sensitivity (%)	Specificity (%)
β-HCG	23	6	6	15	79.31 [#]	71.43 [#]
VEGF	21	5	8	16	72.41 [#]	76.19 [#]
PLGF	17	7	6	20	73.91 [#]	74.07 [#]
β-HCG+PLGF+VEGF	38	1	4	7	90.48	87.50

Note: Compared with β-HCG+PLGF+VEGF, [#]P<0.05.

3 讨论

输卵管妊娠为妇科中较为常见的急腹症,如果治疗不及时可能导致患者出现腹腔大出血,严重的威胁孕妇的生命,是导致孕妇早期妊娠死亡的主要原因之一^[8-9]。我国二胎政策的开放,越来越多的家庭选择生二胎,输卵管妊娠的发病率呈上升趋势^[10]。如果能对患者进行早期诊断,不仅可以有效的减少孕妇的死亡,同时还可提高药物治疗的成功率,最大限度的保留

孕妇的生育能力^[11]。虽然血清β-HCG检查,B超检查在临床中已广泛普及,但部分早期输卵管妊娠患者临床症状不典型,极易出现误诊,因此仍需寻找一种高效、准确的手段诊断输卵管妊娠^[12,13]。VEGF具有促进血管形成以及促进内皮生长的能力,其主要来源包括血管内皮细胞、滋养细胞^[14]。VEGF在胎儿血管的形成中具有重要价值,可通过改善血管的通透性,促进血管内皮细胞的分裂,进而促进血管的形成^[15]。文献研究表明,异位妊娠及妊娠并发症患者血清中VEGF水平均有明显变化^[16]。

本次研究探讨了血清 β -HCG、PLGF 联合 VEGF 水平在输卵管妊娠诊断鉴别的临床价值,结果显示,观察组 β -HCG、PLGF 水平低于对照组 ($P<0.05$)。以上结果提示,输卵管妊娠患者的 β -HCG 水平相对较低。 β -HCG 作为临床中诊断妊娠常用的指标之一,正常宫内妊娠的产妇可在排卵后的 8~10d 即经期的 23d 左右可检测出血清中 β -HCG,其浓度随着孕龄的增加而升高。早期正常宫内妊娠的孕妇,绒毛会大量分泌 β -HCG,在 2d 左右的时间浓度即可翻倍^[17]。而输卵管妊娠的患者缺少脱膜组织,并且绒毛发育不良导致分泌 β -HCG 的速度缓慢,每天 β -HCG 浓度的上升幅度较小,浓度翻倍的时间会延长 1~6 d^[18]。因此在临床中体检孕妇 β -HCG 水平上升速度较为缓慢,应考虑输卵管妊娠的可能。但由于 β -HCG 的波动范围较大,正常妊娠和异常妊娠的 β -HCG 存在一定的交叉范围,因此临床中单次检查 β -HCG 不足以说明患者是否妊娠异常,往往需要进行动态监测,导致诊断确诊时间明显增加。观察组血清 VEGF 水平高于对照组 ($P<0.05$),以上结果表明,输卵管妊娠患者的 VEGF 水平相对较高。这之前报道相似^[19],缺氧的环境会促进 VEGF 的分泌,而即便是正常早期发育的胚胎仍然处于相对缺氧的环境中,而输卵管妊娠患者由于输卵管妊娠部位管壁变薄,无法形成完好的蜕膜,从而导致缺氧的情况更为显著,因此输卵管妊娠患者的 VEGF 水平相对较高。PLGF 作为一种肝素结合酸性蛋白,在胎盘中显著表达,和内皮细胞生长、血管形成密切相关,在胎儿的生长发育中意义重大。采用检测 β -HCG、PLGF 联合 VEGF 的方案诊断鉴别输卵管妊娠,其灵敏度及特异度均高于单一指标检测,提示采用检测血清 β -HCG、PLGF 联合 VEGF 的方案有助于对输卵管妊娠进行诊断鉴别,同时避免了检查 β -HCG 所需进行动态监测的时间,大大缩短了确诊时间,这之前的报道相似^[20]。但这一结论的可靠性仍需临床中大样本量的评估方能证实。

综上所述,血清 β -HCG、PLGF 及 VEGF 检测均可作用诊断输卵管妊娠的参考指标,但单独检测检测某一项指标存在明显的局限性,通过血清 β -HCG、PLGF 联合 VEGF 检测方式可有效的提高诊断准确率,缩短确诊时间,为后续的治疗提供了相对充裕的时间,对保证胎儿及孕妇的生命安全具有重要意义。

参考文献(References)

- [1] Jena SK, Singh S, Nayak M, et al. Bilateral Simultaneous Tubal Ectopic Pregnancy: A Case Report, Review of Literature and a Proposed Management Algorithm [J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(3): QD01-QD03
- [2] Boujenah J, Benzacken B, Pipiras E, et al. Fetal-maternal chimerism in peritoneal tissue implants after tubal ectopic pregnancy [J]. Gynecol Obstet Fertil, 2016, 44(5): 309-310
- [3] Çelik H, Tosun M, Işık Y, et al. The role of early determination of β -human chorionic gonadotropin levels in predicting the success of single-dose methotrexate treatment in ectopic pregnancy [J]. Int J Fertil Steril, Ginek Pol, 2016, 87(7): 484-487
- [4] Peng B, Klausen C, Campbell L, et al. Gonadotropin-releasing hormone and gonadotropin-releasing hormone receptor are expressed at tubal ectopic pregnancy implantation sites [J]. Fertil Steril, 2016, 105(6): 1620-1627
- [5] Dogan A, Gulhan I, Uyar I, et al. Methotrexate treatment in progressive tubal ectopic pregnancies and HCG-related
- clinicosurgical implications [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2016, 32(6): 317-322
- [6] Coleson MP, Sanchez NS, Ashley AK, et al. Human chorionic gonadotropin increases serum progesterone, number of corpora lutea and angiogenic factors in pregnant sheep [J]. Reproduction, 2015, 150(1): 43-52
- [7] Helmy S, Mavrelou D, Sawyer E, et al. Serum Human Chorionic Gonadotropin (β -hCG) Clearance Curves in Women with Successfully Expectantly Managed Tubal Ectopic Pregnancies: A Retrospective Cohort Study [J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0130598
- [8] Ishikawa H, Kiyokawa T, Okayama J, et al. Tubal pregnancy associated with additional conception in a contralateral tube [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2015, 41(9): 1487-1490
- [9] Martí nez-Ruiz A, Sarabia-Meseguer MD, Pérez-Fornieles J, et al. Placental growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and progesterone as diagnostic biomarkers for ectopic pregnancy and missed abortion [J]. Clin Biochem, 2014, 47(9): 844-847
- [10] Erol O, Sü ren D, Karaca M, et al. Ultrasonography for the prediction of extension of trophoblastic infiltration into the tubal wall in ampullary pregnancy [J]. Ginek Pol, 2015, 86(1): 16-20
- [11] Orozco EM, Sánchez-Durán MA, Bello-Muñoz JC, et al. β -hCG and prediction of therapeutic success in ectopic pregnancies treated with methotrexate, results from a prospective observational study [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2015, 28(6): 695-699
- [12] Goswami D, Agrawal N, Arora V. Twin tubal pregnancy: A large unruptured ectopic pregnancy [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2015, 41(11): 1820-1822
- [13] Sholapurkar SL. Diagnostic and management modalities in early tubal ectopic pregnancy with focus on safety [J]. Hum Reprod Update, 2015, 21(5): 692-693
- [14] skicioglu F, Turan GA, Gur EB. The efficacy of platelet activation indicators for the diagnosis of tubal ectopic pregnancy [J]. Pak J Med Sci, 2015, 31(3): 745
- [15] Zarezaide N, Saboori Darabi S, Ramezanali F, et al. mRNA expression of VEGF and its receptors in fallopian tubes of women with ectopic pregnancies [J]. Int J Fertil Steril, 2015, 9(1): 55-64
- [16] Cabar FR, Pereira PP, Schultz R, et al. Association between ultrasound findings and serum levels of vascular endothelial growth factor in ampullary pregnancy [J]. Fertil Steril, 2015, 103(3): 734-737
- [17] Faraji Darkhaneh R, Asgharnia M, Farahmand Porkar N, et al. Predictive value of maternal serum β -hCG concentration in the ruptured tubal ectopic pregnancy [J]. Iran J Reprod Med, 2015, 13(2): 101-106
- [18] Hadinata IE, Doyle LW, Thompson D, et al. Serum β -hCG levels post-treatment of ectopic pregnancy with a single dose of intramuscular methotrexate [J]. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2015, 55(2): 181-184
- [19] Fernandes da Silva MO, Elito J Jr, Daher S, et al. Association of serum levels of vascular endothelial growth factor and early ectopic pregnancy [J]. Clin Exp Obstet Gynecol, 2013, 40(4): 489-491
- [20] Hamza A, Meyberg-Solomayer G, Juhasz-Büss I, et al. Diagnostic Methods of Ectopic Pregnancy and Early Pregnancy Loss: a Review of the Literature [J]. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2016, 76(4): 377-382