

血清 hs-CRP, β -HCG 和孕酮的联合检测 在预测先兆流产中的临床应用*

程蓓蕾, 王福祥, 杨丹蓉 (海盐县妇幼保健院检验科, 浙江嘉兴 314300)

摘要:目的 探讨血清超敏 C-反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP), β -人绒毛膜促性腺激素(β -human chorionic gonadotropin, β -HCG)和孕酮(Progesterone, P)的联合检测在预测早期先兆流产中的临床应用。方法 选择 2017 年 1~12 月孕龄为 8~12 周并发生先兆流产的 61 例孕妇为研究对象, 选择同期孕龄相同的 72 例正常妊娠孕妇为对照组。采用化学发光法检测血清 β -HCG 和 P 的水平, 并使用增强型免疫比浊法检测血清 hs-CRP 水平。通过 Logistic 回归分析先兆流产的独立危险因素, 并以 ROC 曲线检测三项指标对预测先兆流产的效能。结果 正常妊娠组血清 P, β -HCG 水平分别为 27.76 ± 3.38 ng/ml 和 8886 ± 1303 mIU/ml, 均明显高于先兆流产组(19.62 ± 2.58 ng/ml, 6338 ± 1461 mIU/ml), 差异具有统计学意义($t=15.42, 10.63$, 均 $P<0.0001$); 而正常妊娠组血清 hs-CRP 水平(5.95 ± 2.19 mg/L)明显低于先兆流产组(14.91 ± 6.55 mg/L), 差异具有统计学意义($t=10.92, P<0.0001$)。单变量或多变量 Logistic 回归分析发现, 血清 hs-CRP, P 和 β -HCG 均是先兆流产的独立影响因素($OR=2.060, 0.408, 0.999$, 均 $P<0.0001$)或($OR=1.803, 0.389, 0.998$, 均 $P<0.05$)。血清 hs-CRP, β -HCG 和 P 诊断先兆流产的受试者工作曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线下面积分别为 0.954, 0.972 和 0.911(均 $P<0.0001$); 三项目联合检测的 ROC 曲线下面积为 0.997($P<0.0001$)。结论 联合检测血清 hs-CRP, β -HCG 和 P 的水平, 在早期诊断先兆流产的发生中具有重要临床应用价值。

关键词:先兆流产; 超敏 C-反应蛋白; β -人绒毛膜促性腺激素; 孕酮

中图分类号:R714.21; R392.11 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-7414(2019)01-051-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2019.01.013

Clinical Application of Combined Detection of hs-CRP, β -HCG, and Progesterone in Predicting Threatened Abortion

CHENG Bei-lei, WANG Fu-xiang, YANG Dan-rong (Department of Clinical Laboratory,
Haiyan Maternal and Child Health Hospital, Zhejiang Jiaxing 314300, China)

Abstract: Objective To study the combined detection value of serum hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), β -human chorionic gonadotropin (β -HCG), and progesterone (P) in the prediction of threatened abortion. **Methods** A total of 61 pregnant women with threatened abortion from January to December 2017 were selected as research subjects in this study, and 72 normal pregnant women were selected as control group. All pregnant women had a gestational age of 8~12 weeks. The serum P and β -HCG of all groups were detected by chemiluminescence immunoassay, and serum hs-CRP was analyzed by enhanced immuno-turbidimetric method. Logistic regression analyzed the independent risk factors for threatened abortion, and ROC curve was used to predict the efficacy of three markers in threatened abortion. **Results** The serum β -HCG and progesterone of normal control were 27.76 ± 3.38 ng/ml and 8886 ± 1303 mIU/ml, which was higher than those of threatened abortion (19.62 ± 2.58 ng/ml, 6338 ± 1461 mIU/ml), and there was significant difference ($t=15.42, 10.63$, all $P<0.0001$). The serum hs-CRP level in normal group (5.95 ± 2.19 mg/L) was significantly lower than the group with threatened abortion (14.91 ± 6.55 mg/L) and there was significant difference ($t=10.92, P<0.0001$). Univariate or multivariate logistic regression analysis found that serum hs-CRP, P and β -HCG were independent influencing factors of threatened abortion ($OR=2.060, 0.408$ and 0.999 , all $P<0.0001$) or ($OR=1.803, 0.389$ and 0.998 , all $P<0.05$). The area under the receiver operating characteristic curve (ROC) of serum hs-CRP, β -HCG and P were 0.954, 0.972 and 0.911, respectively (all $P<0.0001$). And the AUC of the combination of three markers was 0.997 ($P<0.0001$). **Conclusion** The combined detection of serum hs-CRP, β -HCG and P in the prediction of early threatened abortion has a great clinical value.

Keywords: threatened abortion; hs-CRP; β -HCG; progesterone

作为一种常见的妊娠并发症,先兆流产指孕妇妊娠 28 周前阴道出现少量的出血现象,占妊娠总数的 10%~15%,在自然流产中所占的比例约为

85%^[1]。先兆流产在早期诊断后采取有效措施,能够明显改善妊娠结局,因此早期发现先兆流产具有重要的临床意义。感染是引起妊娠不良结局的主

* 作者简介:程蓓蕾(1980—),男,大学本科,主管检验师,主要从事妊娠并发症研究,E-mail:18957328912@163.com。

要因素之一,研究表明血清超敏C-反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)对于妊娠期感染具有一定预测价值^[2]。目前,临床上常用来预测早期先兆流产的血清学指标是孕酮(progesterone, P)和 β -人绒毛膜促性腺激素(β -human chorionic gonadotropin, β -HCG);然而孕妇保胎期间激素药物的使用及孕周计算的准确性对于血清P与 β -HCG的检测产生一定的影响,因此在排除药物使用等情况下仍需作进一步的分析。此外,关于血清hs-CRP联合P, β -HCG预测早期先兆流产的临床应用报道甚少。因此本文拟通过回顾性分析61例早期先兆流产的患者探讨联合检测血清hs-CRP, P和 β -HCG在预测早期先兆流产中的临床应用价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2017年1~12月本院妇产科收治的妊娠8~12周时诊断为先兆流产且具备完整资料的孕妇61例作为先兆流产组,年龄 27.3 ± 3.7 岁,孕周 8.5 ± 2.2 周,孕次 1.9 ± 1.2 次,产次 1.8 ± 0.5 次,体重 58.8 ± 5.3 kg。先兆流产的选取标准:妊娠8~12周,子宫颈口闭合,无妊娠物排出,B超检查可见子宫内孕囊,有胚芽或胚胎;尿妊娠试验阳性;有血性阴道分泌物、下腹胀痛、阴道出血等典型症状就诊,且无外伤、同房等诱因及激素类药物使用史。排除标准:具有感染、过敏、习惯性流产史的患者;子宫肌瘤、畸形、肿瘤患者;神经系统疾病或精神类患者。同时选取具备完整资料的正常妊娠^[3]孕妇72例作为对照组,基础条件与先兆流产组人员匹配,年龄 26.9 ± 3.2 岁,孕周

8.8 ± 1.9 周,孕次 2.0 ± 1.1 次,产次 1.8 ± 0.3 次,体重 58.2 ± 5.1 kg。所有研究对象均获得知情同意。

1.2 试剂与仪器 血清hs-CRP的检测采用增强型免疫比浊法,试剂盒购自深圳锦瑞;血清 β -HCG和P的检测采用免疫化学发光法,试剂盒购自德国西门子。检测仪器均为德国西门子Centaur分析仪。操作过程严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 方法 将妊娠8~12周的孕妇于清晨空腹肘静脉采血5 ml,静置30 min待血清自然析出,3 000 r/min离心10 min,标本的处理不能超过2 h。若标本不能当天检测,均于4℃冰箱中保存,48 h内完成检测。溶血或严重糜血应重新采集标本。所有标本采集与检测均由经过培训的专业人员严格按照操作规程进行操作。

1.4 统计学分析 采用SPSS20.0及graphpad prism 7.0统计与图像分析软件处理数据,正态分布资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组比较采用独立样本t检验;各项指标对先兆流产的预测价值均采用ROC曲线进行评价;先兆流产发生的独立影响因素采用Logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 正常妊娠组、先兆流产组血清hs-CRP, P和 β -HCG水平对比 见表1。先兆流产组血清hs-CRP水平明显高于正常妊娠组,而血清P, β -HCG水平均明显低于正常妊娠组,三项指标在两组之间的差异均具有统计学意义(均 $P < 0.000 1$)。

表1 血清hs-CRP, P和 β -HCG在正常妊娠组与先兆流产组中的表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

项 目	正常妊娠组(n=72)	先兆流产组(n=61)	t	P
hs-CRP(mg/L)	5.95 ± 2.19	14.91 ± 6.55	10.92	$< 0.000 1$
P(ng/ml)	27.76 ± 3.38	19.62 ± 2.58	15.42	$< 0.000 1$
β -hCG(mIU/ml)	$8 886 \pm 1 303$	$6 338 \pm 1 461$	10.63	$< 0.000 1$

2.2 先兆流产的独立影响因素分析 见表2。经单变量Logistic回归分析发现,血清hs-CRP, P和 β -HCG均是先兆流产的独立影响因素(OR = 2.060, 0.408, 0.999, $P < 0.000 1$)。而经多变量

Logistic回归分析发现,血清hs-CRP, P和 β -HCG也是先兆流产的独立影响因素(OR = 1.803, 0.389, 0.998, $P < 0.05$)。

表2 先兆流产影响因素的Logistic回归分析

项 目	单变量回归			多变量回归		
	OR值	95%CI	P值	OR值	95%CI	P值
hs-CRP	2.060	1.600~2.651	$< 0.000 1$	1.803	1.140~2.851	0.012
P	0.408	0.297~0.561	$< 0.000 1$	0.389	0.200~0.760	0.006
β -HCG	0.999	0.998~0.999	$< 0.000 1$	0.998	0.997~1.000	0.025

2.3 血清 hs-CRP, P 和 β -HCG 预测先兆流产的 ROC 曲线分析 见表 3 和图 1。通过受试者工作曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 分析发现, 血清 hs-CRP, P 和 β -HCG 预测先兆流产发生的 ROC 曲线下面积 (area under ROC, AUC) 分别为 0.954, 0.972, 0.911 (均 $P < 0.0001$)。hs-CRP 的敏感度和特异度分别为 96.7% 和

79.2%, 对应的 Cut off 值为 >7.14 mg/L; 血清 P 的敏感度和特异度分别为 96.7% 和 88.9%, 对应的 Cut off 值为 <23.9 ng/L; β -HCG 的敏感度和特异度分别为 73.7% 和 93.1%, 对应的 Cut off 值为 <7304 mIU/ml。而联合三个项目预测先兆流产发生的 AUC 为 0.997, 对应的敏感度和特异度分别为 98.4% 和 98.6%。

表 3 血清 hs-CRP, P, β -HCG 在先兆流产中的预测价值

项 目	AUC	95%CI	P 值	敏感度 (%)	特异度 (%)	Cut-off 值
hs-CRP	0.954	0.924~0.984	<0.0001	96.7	79.2	>7.14 mg/L
P	0.972	0.950~0.994	<0.0001	96.7	88.9	<23.9 ng/L
β -hCG	0.911	0.865~0.957	<0.0001	73.7	93.1	<7304 mIU/ml
三项联合检测	0.997	0.991~1.003	<0.0001	98.4	98.6	

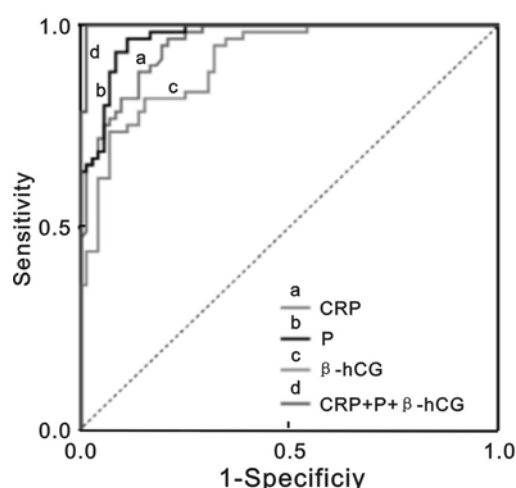


图 1 各项目预测先兆流产的 ROC 曲线

3 讨论 先兆流产常常发生于妊娠早期阶段, 且病因复杂, 不明原因的先兆流产多与激素水平异常有关^[3]。因此, 血清 β -HCG 与 P 的联合检测是目前实验室诊断先兆流产常用的检测指标^[4-5]。 β -HCG 由胎盘滋养层细胞合成, 一般在受精 7 天后开始产生。 β -HCG 能够促进月经黄体发育为妊娠黄体并促进胎盘发育, 刺激 P 等激素合成, 并通过促进血管新生与血管扩张进而提高子宫的供血量。因此, 在妊娠早期, 血清 β -HCG 的水平降低可能会影响胎盘的发育, 导致流产的发生^[6]。血清 P 是在 β -HCG 刺激下卵巢黄体合成的一种类固醇激素, 在妊娠 5~12 周保持稳定^[7]。P 具有促进受精卵着床以及维持正常妊娠的重要功能, 其含量不足则可能引起先兆流产的发生。因此, 检测血清 β -HCG 和 P 在预测先兆流产中具有很好的临床应用价值。在本研究中, 我们同样发现先兆流产组的血清 β -HCG 和 P 水平均低于正常妊娠组, 且两者在预测先兆流产的发生中均具有较好的敏感度和特异度。然而, 在孕妇保胎期间若使用 β -HCG 与

P 等激素类药物进行治疗, 对其血清学检测则会产生一定的影响^[8]。此外, 孕周计算的准确性也可能会影响激素水平对先兆流产的预后评估^[9]。可见, 激素水平的血清学检测仍然存在一定的局限性。

近年来, 各项研究表明, 感染是引起妊娠早期不良结局的一项重要影响因素, 且有研究发现在原因不明的早期流产患者体内多呈微炎症状态, 进一步提示感染与流产的密切关系。究其原因, 感染会引起炎性细胞渗出, 白细胞浸润和纤维组织增生, 导致生殖系统弹性下降及脆性增加, 胎膜容易早破, 使流产发生率升高^[10]。众所周知, hs-CRP 是判断早期感染与否的一项重要指标^[11]。而作为反映炎症的典型标志物, hs-CRP 通常在炎症发生后 6 h 内合成与分泌迅速增加, 48~72 h 达到最高峰。在妊娠早期感染发生时一些炎性因子及前列腺素的分泌增加, 可诱导 hs-CRP 的大量合成。既往研究表明, hs-CRP 预测早产的最佳临界值为 9.00 mg/L, 进一步提示 hs-CRP 可能用于预测先兆流产的发生^[12]。此外, 有文献报道先兆流产患者血清 hs-CRP 水平明显高于正常妊娠孕妇及先兆流产保胎患者。然而, 由于检测方法学的不同, 血清 hs-CRP 在低于 10 mg/L 时, 常规的免疫比浊法检测的准确度明显下降, 因此需采用增强的免疫比浊法检测 hs-CRP^[13]。本研究发现, 先兆流产组的血清 hs-CRP 水平明显高于正常妊娠组, 且在预测先兆流产的发生中均具有较好的敏感度和特异度。而通过 Logistic 回归分析发现, 与常规指标 β -HCG 和 P 相比, hs-CRP 同样是预测先兆流产发生的一个重要影响因素。此外, 本研究将 hs-CRP, β -HCG 与 P 三者进行联合检测发现, 三者联合预测先兆流产发生的敏感度与特异度均明显增加, 均高于三项单独指标。

因此,通过检测血清 hs-CRP 并联合常规指标 β -HCG 和 P 预测先兆流产的发生能明显提高其预测的敏感度和特异度,为临床上先兆流产患者采取积极的治疗措施,减少先兆流产的发生率具有重要的意义。本研究不足之处主要在于样本量较少,不能全面地反映血清学指标与先兆流产之间的关系,因此仍需要增加样本量作进一步的研究。

参考文献:

- [1] 朱春燕,吴娟,麦炜碧,等. 广州地区孕妇先兆流产发病状况及影响因素[J]. 中国妇幼保健,2013,28(1):104-106.
- ZHU Chunyan, WU Juan, MAI Weibi, et al. Prevalence incidence and influencing factors of threatened abortion among pregnant women in Guangzhou city [J]. Maternal and Child Health Care of China, 2013, 28(1):104-106.
- [2] FATEMA N, DEEBA F, AKTER S, et al. CRP(C-reactive protein) in early pregnancy predictor for development of GDM[J]. Mymensingh Med J, 2016, 25(2):271-276.
- [3] 谢幸,孔北华,段涛,等. 妊娠诊断[M]. 妇产科学. 9版. 北京:人民卫生出版社,2018:43-44.
- XIE Xing, KONG Beihua, DUAN Tao, et al. Diagnosis of pregnancy[M]. Obstetrics and Gynecology, 9th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018:43-44.
- [4] 杨亚滨,张艳梅,索磊. 血清孕酮、HCG 联合检测在早期先兆流产中的临床意义[J]. 中国优生与遗传杂志, 2013,21(1):52,76.
- YANG Yabin, ZHANG Yanmei, SUO Lei. Serum pro-gesterone, HCG united detection in early threatening miscarriage of clinical significance[J]. Chinese Journal of Birth Health & Heredity, 2013,21(1):52, 76.
- [5] 沈红云,张文兵. 血清孕酮和 β -HCG 联合检测在早期先兆流产中的临床价值[J]. 中华全科医学, 2013,11(9):1389-1390.
- SHEN Hongyun, ZHANG Wenbing. The value of combined progesterone and β -HCG in diagnosis of early threatened abortion[J]. Chinese Journal of General Practice, 2013,11(9):1389-1390.
- [6] 杨学妞,张颀宇. 动态血清孕酮及 β -HCG 值对早期异常妊娠的临床意义[J]. 中国计划生育和妇产科, 2010,2(6):20-23.
- YANG Xueniu, ZHANG Chanyu. Clinical significance of dynamic determination of serum progesterone and β -HCG on diagnosis and treatment of early abnormal pregnancy disease [J]. Chinese Journal of Family Planning & Gynecotokology, 2010,2(6):20-23.
- [7] DE OLIVEIRA L C, FRANCO-SENA A B, REBELO F, et al. Factors associated with maternal serum C-reactive protein throughout pregnancy: A longitudinal study in women of Rio de Janeiro, Brazil[J]. Nutrition, 2015,31(9):1103-1108.
- [8] BALDINI D, SAVOIA M V, SCIANCALEPORE A G, et al. High progesterone levels on the day of HCG administration do not affect the embryo quality and the reproductive outcomes of frozen embryo transfers [J]. Clin Ter, 2018,169(3):e91-e95.
- [9] 杨洁. 不同孕周非治疗性早产产妇的影响因素分析[J]. 中国现代药物应用, 2017,11(15):71-73.
- YANG Jie. Analysis of influencing factors of non-therapeutic premature pregnant woman in different gestational weeks[J]. Chin J Mod Drug Appl, 2017, 11(15):71-73.
- [10] ONUGBU A J, OLISEKODIAKA J M, UDO J U, et al. Evaluation of high-sensitivity C-reactive protein and serum lipid profile in southeastern Nigerian women with pre-eclampsia [J]. Med Princ Pract, 2015,24(3):276-279.
- [11] 张国辉. 血液 HBP, CRP 和 WBC 联合检测对儿童脓毒症早期诊断价值研究[J]. 现代检验医学杂志, 2018,33(4):107-111.
- ZHANG Guohui. Value of combined detection of blood HBP, CRP and WBC in early diagnosis of children's sepsis [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018,33(4):107-111.
- [12] 庞燕,陈秀甜,梁锦辉,等. 血清 C 反应蛋白在早产预测中的作用[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(19):2741-2743.
- PANG Yan, CHEN Xiutian, LIANG Jinhui, et al. The role of serum C-reactive protein in predicting preterm delivery[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2017,38(19):2741-2743.
- [13] 华关民,唐荣德,梁剑宁,等. 血清 CRP 与 hs-CRP 检测值比较与相关性分析[J]. 中国医学创新, 2014,11(3):32-34.
- HUA Guanmin, TANG Rongde, LIANG Jianning, et al. Comparison and correlation analysis of detected-values for CRP and hs-CRP in sera[J]. Medical Innovation of China, 2014,11(3):32-34.