

cytokines and expression of adhesion molecules after burn injury[J]. J Burn Care Res, 2010, 31(3): 480-491.

[8] 卢建强, 王伟佳, 杜满兴, 等. 11 024 份血液类不合格标本原因分析及应对措施[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(22): 3248-3249.

• 临床探讨 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2019. 04. 032

[9] 万楠, 孙波, 郑伟, 等. 实验室分析前误差类型分析[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(10): 1435-1437.

(收稿日期: 2018-07-22 修回日期: 2018-10-16)

血浆 CA125、TSH 联合检测对早期流产结局的预测价值

王秀袖
(四川省广元市第一人民医院检验科 628017)

摘要:目的 探讨血浆糖类抗原 125(CA125)、促甲状腺激素(TSH)联合检测对早期流产结局的预测价值。**方法** 选取 2014 年 1 月至 2016 年 6 月该院妇产科住院部早期流产患者 200 例, 根据不同流产结局将患者分为继续妊娠组(早期流产后继续妊娠 100 例)与难免流产组(早期流产后难免流产 100 例), 另选取该院妇产科 100 例不具有任何流产症状的孕 5~12 周孕妇作为正常妊娠组。采用化学发光免疫分析法检测血浆 CA125、TSH 水平。**结果** 继续妊娠组与难免流产组血浆 CA125、TSH 水平明显高于正常妊娠组($P<0.05$), 难免流产组上述指标明显高于继续妊娠组($P<0.05$)。Pearson 相关性分析显示, 3 组血浆 CA125 与血浆 TSH 水平均呈明显的正性相关($r=0.815, P=0.009$)。受试者工作特征(ROC)曲线分析显示, 血浆 CA125、TSH 联合检测的 ROC 曲线下面积明显高于单项检测($P<0.05$)。联合检测对难免流产诊断的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值与准确度均明显高于血浆 CA125 或 TSH 单项检测($P<0.05$)。**结论** 血浆 CA125、TSH 联合检测对早期流产结局的预测意义显著, 值得临床推广应用。

关键词:糖类抗原 125; 促甲状腺激素; 早期流产

中图分类号:R446.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2019)04-0539-04

早期流产是妇产科常见的疾病, 相关资料显示, 早期流产患者经治疗或休息后能继续妊娠, 但部分患者由于多种因素进展为妊娠终止^[1]。临床上通过监测孕酮(P)、人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)的动态改变以预测早期流产结局并指导临床治疗^[2]。20 世纪 70 年代以来, 糖类抗原 125(CA125)开始作为早期流产结局的预测指标之一^[3]。为了改善血浆指标对早期流产结局的预测准确度, 临床上推荐选择相应的血浆指标进行联合检测^[4]。目前为止, 预测早期流产的最佳联合指标尚无定论。大部分流产主要发生于妊娠早期, 因而预测与预防早期流产是改善母婴预后状况的主要环节。血浆 CA125 与促甲状腺激素(TSH)检测在预测早期流产结局中发挥重要的作用^[5]。本文探讨血浆 CA125、TSH 联合检测对早期流产结局

的预测意义, 旨在提高对早期流产结局的预测价值, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月至 2016 年 6 月本院妇产科住院部早期流产患者 200 例, 具有腹痛或少量阴道流血等早期流产症状, 年龄 23~39 岁, 平均(28.56 ± 4.12)岁。随访研究对象, 根据不同的早期流产结局将患者分为继续妊娠组(早期流产后继续妊娠 100 例)与难免流产组(早期流产后难免流产 100 例); 同时选取本院妇产科 100 例不具有任何流产症状的孕 5~12 周孕妇作为正常妊娠组。3 组在年龄、体质量、体质量指数(BMI)、孕产次、婚姻状况、受教育程度、产检付费方式、职业等一般资料之间的比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。见表 1。

表 1 一般资料在 3 组间的比较

项目	继续妊娠组($n=100$)	难免流产组($n=100$)	正常妊娠组($n=100$)	F/χ^2	P
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	28.59 $\pm$ 5.61	28.61 $\pm$ 5.71	28.54 $\pm$ 5.81	1.314	0.351
体质量($\bar{x}\pm s$, kg)	47.81 $\pm$ 8.14	47.76 $\pm$ 8.02	47.83 $\pm$ 7.97	1.362	0.411
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	25.13 $\pm$ 6.14	25.07 $\pm$ 6.09	25.09 $\pm$ 7.13	1.413	0.315
孕产次(n)					
初产妇	41	42	40	1.324	0.416
经产妇	59	58	60		

续表 1 一般资料在 3 组间的比较

项目	继续妊娠组(<i>n</i> =100)	难免流产组(<i>n</i> =100)	正常妊娠组(<i>n</i> =100)	F/χ^2	<i>P</i>
婚姻状况(<i>n</i>)					
已婚	94	96	98	1.413	0.504
未婚	3	1	0		
离婚	3	3	2		
受教育程度(<i>n</i>)					
小学及以下	42	41	40	1.404	0.325
初中、高中或中专	47	46	48		
大学(大专)及以上	11	13	12		
产检付费方式(<i>n</i>)					
自费	23	22	20	1.462	0.318
公费	77	78	80		
职业(<i>n</i>)					
个体户	40	41	43	1.503	0.254
工人	50	48	47		
干部	7	9	7		
其他	3	2	3		

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 全部研究对象均符合单胎宫内早孕的诊断标准^[6],孕 5~12 周,无任何用药史,随访资料完整。本研究得到本院伦理道德委员会的批准,参加本试验者知情并签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 合并异位妊娠、双胎妊娠、多胎妊娠;经辅助生殖技术受孕;阴道流血由外阴阴道病变、外阴损伤与宫颈损伤等导致;使用药物进行保胎治疗;合并血液系统疾病、内分泌系统疾病、心肝肾功能不全等全身性疾病;具有子宫肌症、子宫畸形、卵巢囊肿与子宫肌瘤等合并症;妊娠期有放射线或有毒物质接触史。

1.3 分组标准 早期流产患者采用黄体酮补充治疗,全部患者均进行卧床休息:(1)血浆 P<20 mg/mL 的早期流产患者每日肌肉注射黄体酮 60 mg,直至 70 d 后逐渐减少用药剂量;(2)血浆 P 水平 20~30 ng/mL 的早期流产患者每日肌肉注射黄体酮 40 mg,直至 70 d 后逐渐减少用药剂量;(3)血浆 P>30 ng/mL 的早期流产患者每日肌肉注射黄体酮 20 mg,连续 1 周,治疗期间应严密检测阴道流血状况。若流血增加则纳入难免流产组^[7]。若早期流产患者治疗期间症状缓解则继续原方案治疗并持续随访至妊娠 16 周,胎儿存活则纳入继续妊娠组^[8]。不具有任何流产症状的早孕检查者作为正常组。

1.4 方法 全部研究对象均于妊娠 5~8 周采集静脉血 2~3 mL,使用肝素抗凝采血管采集血样,离心后分离血浆标本,采用 DXI800 化学发光免疫分析仪(德国西门子公司)及配套试剂检测血浆 CA125、TSH

水平。

1.5 观察指标 比较 3 组血浆 CA125、TSH 水平的差异;比较 3 组血浆 CA125、TSH 单项检测与联合检测时阳性率的差异;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血浆 CA125、TSH 单项检测与联合检测对早期流产结局的预测价值;以最终临床实验诊断结果作为金标准,比较血浆 CA125、TSH 单项检测与联合检测对难免流产的诊断效能。

1.6 质量控制 由经严格培训的妇产科主治医师指导患者填写一般资料,准确记录血浆 CA125、TSH 水平。由 2 名固定的资深护理人员录入与核对数据,避免临床试验参与者对指标评价产生的偏倚,提高评价客观性。

1.7 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间的计量资料比较采用单因素方差分析,进一步组间比较采用 SNK-*q* 检验;计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关性分析血浆 CA125 水平与血浆 TSH 之间的关系。参照 ROC 曲线计算约登指数,以约登指数最大的诊断界点作为临界值(cut off 值)^[9],以血浆 CA125、TSH 水平高于临界值作为阳性。采用平行试验方法,即二者中但凡具有一项检测为阳性,则将结果评定为阳性。指标的诊断效能评价采用敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值与准确度表示。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组血浆 CA125、TSH 水平的对比结果 继续妊娠组与难免流产组血浆 CA125、TSH 水平明显高

于正常妊娠组,难免流产组血浆 CA125、TSH 水平明显高于继续妊娠组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。经 Pearson 相关性分析显示,3 组血浆 CA125 水平与血浆 TSH 均呈明显的正相关($r=0.815,P=0.009$)。见表 2。

表 2 3 组血浆 CA125、TSH 水平的对比结果($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	CA125(U/mL)	TSH(mIU/L)	
难免流产组	100	58.69±6.54 [*]	3.25±1.24 [*]	
继续妊娠组	100	29.14±4.89 ^{*#}	2.56±0.87 ^{*#}	
正常妊娠组	100	18.65±4.69	2.11±0.57	
<i>F</i>		5.96	6.42	
<i>P</i>		0.008	0.007	

注:与正常妊娠组比较,^{*} $P<0.05$;与难免流产组比较,[#] $P<0.05$

2.2 ROC 曲线分析 以临床实验诊断结果为金标准,绘制 CA125、TSH 的 ROC 曲线进行对比。CA125 的曲线下面积为 0.802(95%CI:0.715~0.897),预测继续妊娠与难免流产的 cut off 值为 35.18 U/mL。TSH 的曲线下面积为 0.762(95%CI:0.612~0.864),cut off 值为 2.61 mIU/L。再以 CA125、TSH 为自变量,建立 Logistic 回归模型,Logit (P)=−0.851+0.085×CA125+0.049×TSH,参照该模型绘制联合检测的 ROC 曲线,该 ROC 曲线下面积为 0.997(95%CI:0.987~1.125)。CA125 或 TSH 单项检测的曲线下面积明显小于联合

检测,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 3 组血浆 CA125、TSH 单项检测与联合检测阳性率的对比结果 难免流产组、继续妊娠组血浆 CA125、TSH 单项检测与联合检测阳性率明显高于正常妊娠组。难免流产组血浆 CA125、TSH 单项与联合检测阳性率明显高于继续妊娠组,其中难免流产组血浆 CA125、TSH 联合检测阳性率明显高于该组血浆 CA125、TSH 单项检测,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 3 组血浆 CA125、TSH 单项检测与联合检测阳性率的对比结果[<i>n</i> (%)]				
组别	<i>n</i>	CA125	TSH	CA125+TSH
难免流产组	100	53(53.00) ^{*△}	46(46.00) ^{*△}	95(95.00) [*]
继续妊娠组	100	40(40.00) ^{*#}	43(43.00) ^{*#}	26(26.00) ^{*#}
正常妊娠组	100	25(25.00)	30(30.00)	10(10.00)
χ^2		9.156	7.514	10.268
<i>P</i>		0.007	0.006	0.004

注:与正常妊娠组比较,^{*} $P<0.05$;与难免流产组比较,[#] $P<0.05$;与 CA125+TSH 联合检测比较,[△] $P<0.05$

2.4 血浆 CA125、TSH 单项检测与联合检测对难免流产的诊断效能对比结果 血浆 CA125、TSH 联合检测对难免流产诊断敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值与准确度明显高于血浆 CA125 或 TSH 单项检测,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 血浆 CA125、TSH 单项检测与联合检测对难免流产的诊断效能对比结果[%(<i>n</i> / <i>n</i>)]					
项目	敏感度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	准确度
CA125	53.00(53/100) [*]	60.00(60/100) [*]	56.99(53/93) [*]	56.07(60/107) [*]	56.50(113/200) [*]
TSH	46.00(46/100) [*]	57.00(57/100) [*]	51.69(46/89) [*]	51.35(57/111) [*]	51.50(103/200) [*]
CA125+TSH	95.00(95/100)	74.00(74/100)	78.51(95/121)	93.67(74/79)	84.50(169/200)
χ^2	10.235	11.021	13.041	9.521	8.954
<i>P</i>	0.009	0.007	0.007	0.009	0.017

注:与 CA125+TSH 比较,^{*} $P<0.05$

3 讨 论

CA125 是相对分子质量较高的一种糖蛋白,源自卵巢上皮、生殖道黏膜与体腔上皮的衍生肿瘤抗原标志物,主要分布于腹膜、胸膜、心包膜、输卵管、子宫颈上皮、子宫内膜与卵巢等部位^[9]。血浆 CA125 水平反映蜕膜细胞受损程度,且检测结果不受饮食与药物等因素的影响。相关研究认为,妊娠可能影响血浆 CA125 水平,晚期妊娠女性血浆 CA125 水平显著高于中期妊娠女性^[10]。另有研究表明,先兆流产尤其是合并阴道流血的孕妇检测血浆 CA125 水平对预后状况有重要的价值,最终结局为难免流产女性血浆 CA125 水平显著高于正常妊娠女性与继续妊娠女性^[11]。但目前国内学者对于血浆 CA125 水平与流产结局之间关系的研究结果尚未明确。部分学者认为,

血浆 CA125 水平与早期流产结局不具有显著的关系,不可作为早期流产结局的预测指标^[12]。本文结果显示,难免流产女性血浆 CA125 水平明显高于继续妊娠女性,继续妊娠女性血浆 CA125 水平明显高于正常妊娠女性,差异均有统计学意义($P<0.05$)。CA125 的 ROC 曲线下面积为 0.802,预测继续妊娠与难免流产的 cut off 值为 35.18 U/mL。难免流产女性血浆 CA125 单项检测阳性率明显高于继续妊娠女性与正常妊娠女性,揭示了通过检测血浆 CA125 水平对早期流产结局具有一定程度的预测意义。

妊娠是一个连续和复杂的过程,难免流产主要发生于孕 12 周内,其主要与环境因素、父亲因素、免疫因素、不良反应、应激反应、内分泌异常、生殖器官异常、母体因素、胚胎因素等具有紧密的关系^[13]。TSH

是由垂体分泌的促进甲状腺生长与维持甲状腺功能的激素之一。妊娠期 TSH 主要受 β -HCG 影响,从而导致整个妊娠期女性血浆 TSH 水平较非妊娠期呈一定程度的降低趋势。2011 年,美国甲状腺协会指南推荐,妊娠前 12 周 TSH 水平为 $0.1 \sim 2.5$ mIU/L^[14]。甲状腺功能减退的妊娠女性血浆甲状腺激素水平明显低于正常甲状腺功能的妊娠女性,自然流产发生率明显高于正常甲状腺功能的妊娠女性($P < 0.05$)。本研究结果显示,难免流产女性血浆 CA125、TSH 水平明显高于继续妊娠女性与正常妊娠女性,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。TSH 的 ROC 曲线下面积为 0.762,预测继续妊娠与难免流产的 cut off 值为 2.61 mIU/L。难免流产女性血浆 TSH 单项检测阳性率明显高于继续妊娠女性,继续妊娠女性血浆 TSH 单项检测阳性率明显高于正常妊娠女性,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。揭示了通过检测血浆 TSH 对预测早期流产后难免流产具有一定的价值。同时,血浆 TSH 水平增加提示亚临床甲状腺功能减退症或甲状腺功能减退症,提示了甲状腺功能减退症患者继续妊娠或难免流产的发生率明显增加^[15]。

本研究发现,难免流产女性 CA125、TSH 联合检测阳性率明显高于继续妊娠女性,其中继续妊娠女性上述指标明显高于正常妊娠女性,且难免流产女性 CA125、TSH 联合检测阳性率明显高于 CA125、TSH 单项检测阳性率,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。揭示了 CA125、TSH 联合检测在诊断难免流产中具有重要的意义,且诊断价值明显优于单项检测,与相关文献^[16]报道相一致。同时,CA125、TSH 联合检测的 ROC 曲线下面积明显高于单项检测($P < 0.05$)。CA125、TSH 联合检测对难免流产诊断的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值与准确度均明显高于 CA125 或 TSH 单项检测($P < 0.05$)。上述结果提示在难免流产患者中,上述 2 项指标联合检测用于预测早期流产结局的价值更显著。与相关文献^[17]报道基本一致。

综上所述,CA125、TSH 二者联合检测在预测早期流产结局中具有重要的意义,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] PAN P S, YANG Q L, WANG L F, et al. Analysis of related factors for early abortion patients after in vitro fertilization-embryo transfer[J]. Med Pharma J Chin Peop Lib Arm, 2016, 28(8): 48-51.
- [2] 胡电波. 血清 β 人绒毛膜促性腺激素、雌二醇、孕酮在异位妊娠、正常早孕、先兆流产鉴别诊断中的价值[J]. 世界临床医学, 2016, 10(9): 150.

- [3] 蒋小平, 陆晓兰, 姚文颖, 等. CA125、 β -HCG、孕酮对早期先兆流产结局的预测[J]. 中国临床医学, 2013, 20(2): 189-190.
- [4] 谢婷, 易念华. 复发性流产患者凝血功能和血液流变学指标检测分析[J]. 微循环学杂志, 2016, 26(2): 24-26.
- [5] KARMON A E, BATSIS M, CHAVARRO J E, et al. Pre-conceptional thyroid-stimulating hormone levels and outcomes of intrauterine insemination among euthyroid infertile women[J]. Fertil Steril, 2015, 103(1): 258-262.
- [6] 史成梅, 宋雪凌, 徐懋. 宫内早孕合并输卵管妊娠腹腔镜手术麻醉管理及妊娠结局(附 48 例报告)[J]. 中国微创外科杂志, 2016, 16(2): 154-157.
- [7] 宋芳, 戴秀梅, 张秋梅. 白细胞介素 10、孕酮与自然流产的相关性探讨[J]. 中国计划生育学杂志, 2016, 24(3): 176-178.
- [8] 余明荣. 血清孕酮检测对早孕先兆流产的诊断价值[J]. 中外医学研究, 2016, 14(14): 53-54.
- [9] HUANG Y, CHEN W, DIAO J, et al. Value of carbohydrate antigen 125, human chorionic gonadotropin and progesterone in predicting pregnancy outcome in patients with threatened abortion at early stage[J]. J Chongqing Med Univ, 2016, 41(3): 253-256.
- [10] ZHENG X, SHU J, KANG Y. Transvaginal ultrasound in combined with detection of serum CA125, P, E_2 , and β -HCG in predicting the threatened abortion[J]. J Changchun Univ Chin Med, 2016, 32(2): 399-400.
- [11] 夏蓉, 王宏宇. 血清 CA125 和孕酮监测对早期妊娠先兆流产结局的临床意义[J]. 广东医学, 2016, 37(1): 55-56.
- [12] 张帆, 黄志琨, 祝新武. 联合检测激活素 A、抑制素 A 及 CA125 在先兆流产预后评估及诊断中的价值[J]. 中国计划生育和妇产科, 2016, 8(3): 49-51, 61.
- [13] 王颖, 高艳珠, 张月莲. 血清孕酮联合 β -HCG、TSH 检测对早期妊娠结局的预测意义[J]. 中国当代医药, 2016, 23(9): 113-115.
- [14] MOMBERG M, HARRIES J, CONSTANT D. Self-assessment of eligibility for early medical abortion using mHealth to calculate gestational age in Cape Town, South Africa: a feasibility pilot study[J]. Reprod Health, 2016, 13(1): 1-8.
- [15] 闫梅, 王晓银, 毕烨, 等. 妊娠早期甲状腺功能及其抗体对自然流产的影响和预测价值[J]. 中国计划生育和妇产科, 2016, 8(4): 53-58.
- [16] 刘艳君, 郑维娜, 李颖, 等. 甲状腺功能与 IVF 早期自然流产的相关研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2015, 32(9): 111-113.
- [17] 蔡燕, 刘一勤. 血清孕酮及 CA125 联合检测对早期先兆流产结局的预测价值[J]. 长江大学学报(自科版), 2016, 13(24): 31-32.