

• 论 著 •

动态监测雌激素、孕酮、 β -人绒毛膜促性腺激素在复发性流产中的临床意义

赵慧茹, 宋银沛, 张 冰, 黄飞飞, 廖世秀[△]

(郑州大学人民医院医学遗传研究所, 郑州 450003)

摘要:目的 对复发性流产患者雌激素、孕酮、 β -人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)水平进行联合动态监测, 评估先兆流产的预后, 探讨其在习惯性流产中的临床意义。方法 根据孕妇妊娠结局分为正常妊娠组和异常妊娠组, 正常妊娠组 62 例, 异常妊娠组 58 例。采集孕 4~周、孕 5~周、孕 6~周、孕 7~周、孕 8~周、孕 9~周孕妇血清并对血清雌二醇、孕酮及 β -HCG 进行测定。结果 正常妊娠组血清雌二醇、 β -HCG 与孕周均呈显著正相关。相同孕周下, 正常妊娠组与异常妊娠组相比, β -HCG 与血清雌二醇多数有显著差异。结论 在早孕期动态监测孕妇血清雌二醇与 β -HCG 是预测复发性流产患者再次妊娠结局有价值的生化指标, 具有重要的临床意义。而利用孕酮预测复发性流产患者再次流产的价值有限。

关键词: 复发性流产; 动态; 雌二醇; 孕酮; β -HCG

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.24.018

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)24-3432-03

Clinical significance of dynamic monitoring of estrogen, progesterone, beta human chorionic gonadotropin in recurrent spontaneous abortion

ZHAO Huiru, SONG Yinpei, ZHANG Bing, HUANG Feifei, LIAO Shixiu[△]

(Institute of Medical Genetics, People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450003, China)

Abstract: **Objective** To conduct the combined dynamic monitoring of estrogen, progesterone and beta HCG, to evaluate the prognosis of threatened abortion and to investigate their clinical significance in habitual abortion. **Methods** The normal pregnancy group (62 cases) and abnormal pregnancy group (58 cases) were divided according to the pregnancy outcome. The serum samples were collected from pregnant women at 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- weeks of pregnancy and the levels of serum estradiol, progesterone and beta-HCG were measured. **Results** The serum estradiol and beta-HCG levels in the normal pregnancy group had significantly positive correlation with the gestational weeks. In the same pregnant weeks, the majority of beta-HCG and estradiol had statistical difference between the normal pregnancy group and abnormal pregnancy group. **Conclusion** Dynamic monitoring of serum estradiol and beta-HCG in early pregnancy is a valuable biochemical indicator and has an important clinical significance. But using progesterone for predicting the re-abortion of recurrent spontaneous abortion has limited value

Key words: recurrent spontaneous abortion; dynamic; estradiol; progesterone; beta-HCG

反复性早期流产、胚胎停育与内分泌激素水平异常有十分密切的关系, 特别是与雌激素低有很大关系, 合适的内分泌激素水平对保证胚胎发育和妊娠的维持具有重要的作用。本文对习惯性流产患者雌激素、孕酮、 β -人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)水平进行联合动态监测, 评估先兆流产的预后, 探讨其在复发性流产中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2015 年 11 月至 2016 年 6 月在本院就诊的反复自然流产、不良妊娠史患者 120 例, 年龄 21~38 岁, 自然流产次数 3~6 次, 停经 28~70 d, 无明显的流产诱因, 月经正常, 盆腔及全身检查未发现异常, 夫妇染色体及丈夫精液检查正常。

1.2 方法

1.2.1 分组 根据孕妇妊娠结局分为正常妊娠组和异常妊娠组, 正常妊娠组 (62 例); 雌二醇增长显著、孕酮水平稳定, 孕周 > 60 d 至孕 12 周 B 超确认正常宫内早孕。异常妊娠组 (58 例); 12 周前临床表现有 (或无) 阴道流血, 血清雌二醇、孕酮进行性下降, 孕周 > 50 d 动态 B 超监测 2 次以上确认无胎心或胎心消失者。两组孕妇在年龄、身高、体质量、停经时间方面差异

无统计学意义 ($P > 0.05$)。血 HCG 阳性确认妊娠, 尿 LH 峰确定妊娠天数。孕 28~34 d 为妊娠第 4~周, 孕 35~41 d 为妊娠第 5~周, 孕 42~48 d 为妊娠第 6~周, 孕 49~55 d 为妊娠第 7~周, 孕 56~62 d 为妊娠第 8~周, 孕 63~70 d 为妊娠第 9~周。

1.2.2 血清雌激素、孕酮、 β -人绒毛膜促性腺激素值测定 在孕 4~周、孕 5~周、孕 6~周、孕 7~周、孕 8~周、孕 9~周的早上均抽取静脉血 2~3 mL, 离心取血清, 采用雅培 ARCHITECTi1000 全自动化学发光免疫分析仪及配套试剂对血清雌二醇、孕酮及 β -HCG 进行测定, 仪器每日室内质控良好。

1.3 统计学处理 使用 Excel 建立数据库, SPSS16.0 统计软件进行数据分析, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 确定参考值范围用单侧 95% 的可信区间, 两组间比较采用独立样本 t 检验 (双侧), 多组间比较采用单因素方差分析法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 正常妊娠组血清雌二醇、孕酮及 β -HCG 与孕周的相关性分析 正常妊娠组血清雌二醇、 β -HCG 与孕周均呈显著正相关, 孕酮随孕周的增长发生变化较小, 与孕周呈弱的相关性, 见

表 1。其中 β -HCG 值随孕周升高有显著升高。

表 1 3 种激素与孕周的相关性分析		
指标	γ	P
雌二醇	0.972	0.014
孕酮	0.748	0.007
β -HCG	0.981	0.004

2.2 正常妊娠组与异常妊娠组血清雌二醇比较 正常妊娠组和异常妊娠组血清雌二醇水平都随孕周增加而增长。在孕 4~、6~、7~、8~、9~ 周,正常妊娠组的孕妇血清雌二醇水平均明显高于异常妊娠组孕妇($P<0.05$)。尤其是孕 8~、9~ 周正常妊娠组孕妇血清雌二醇水平比异常妊娠组较高($P=0.001$)。见表 2。

表 2 两组血清雌二醇比较($\bar{x}\pm s$, pmol/L)					
孕周(周)	n	正常妊娠组	n	异常妊娠组	P
4~	46	367.4 \pm 154.6	38	206.6 \pm 54.8	0.003
5~	49	383.3 \pm 163.7	42	329.3 \pm 146.2	0.175
6~	52	642.1 \pm 323.2	58	416.8 \pm 289.2	0.007
7~	58	1 001.5 \pm 518.8	58	670.6 \pm 343.1	0.015
8~	62	1 525.2 \pm 686.8	41	912.6 \pm 488.1	0.001
9~	62	1 735.6 \pm 763.7	36	947.4 \pm 442.7	0.001

2.3 正常妊娠组与异常妊娠组血清孕酮比较 孕 4~9 周相同孕周下,正常妊娠组血清孕酮比异常妊娠组的血清孕酮高,但除了 9~ 周外($P=0.049$),其余孕周孕酮水平差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 两组血清孕酮比较($\bar{x}\pm s$, nmol/L)					
孕周(周)	n	正常妊娠组	n	异常妊娠组	P
4~	46	31.4 \pm 12.1	38	26.0 \pm 8.7	0.217
5~	49	26.9 \pm 9.1	42	24.8 \pm 7.4	0.318
6~	52	28.6 \pm 7.5	58	24.5 \pm 9.3	0.061
7~	58	31.1 \pm 8.8	58	27.8 \pm 9.6	0.184
8~	6	36.0 \pm 7.92	41	31.4 \pm 9.0	0.054
9~	62	35.8 \pm 9.1	36	30.6 \pm 6.8	0.049

2.4 正常妊娠组与异常妊娠组血清 β -HCG 比较 孕 5~、7~、8~、9~ 周异常妊娠组的 β -HCG 与正常妊娠组的 β -HCG 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组血清 β -HCG 比较($\bar{x}\pm s$, mIU/mL)					
孕周(周)	n	正常妊娠组	n	异常妊娠组	P
4~	46	760.9 \pm 564.3	38	979.5 \pm 323.0	0.612
5~	49	15 260.8 \pm 8 066.2	42	5 137.2 \pm 2 570.7	0.011
6~	52	96 045.8 \pm 42 166.3	58	15 192.5 \pm 7 511.9	0.136
7~	58	115 819.1 \pm 59 466.1	58	63 758.1 \pm 33 196.9	0.001
8~	62	168 445.3 \pm 59 466.1	41	105 878.3 \pm 44 095.3	0.001
9~	62	186 191.8 \pm 39 817.9	36	109 064.4 \pm 37 044.2	0.001

3 讨 论

β -HCG 是由合体滋养细胞合成并分泌的一种水溶性糖蛋白激素,由 α 、 β 两个亚基组成,是妊娠的特异标志。 β -HCG 最后 24 个氨基酸延长部分在 β -LH 中不存在,故临床上用 β -HCG 的特异抗血清测定母体血清 β -HCG。正常宫内妊娠时受精卵在受精的第 6 天滋养层形成并开始分泌微量的 β -HCG。 β -HCG 的量与滋养细胞的数量成正比,妊娠早期分泌量增加很快,约 1.7~2 d 即增加 1 倍,至早孕 8~10 周达最高峰,持续 1~2 周迅速下降至峰值的 10%,持续到分娩,其作用在于维持早期妊娠黄体的继续生长,刺激黄体产生雌激素,以维持妊娠,直至完全被胎盘取代。本研究结果表明,正常妊娠组 β -HCG 值在 4~9 周与孕周有显著相关性,随着孕周增加 β -HCG 值迅速增加,尤其在孕 5~、6~ 周增长十分显著。正常妊娠组与异常妊娠组血清 β -HCG 比较,结果显示异常妊娠组的 β -HCG 与正常妊娠组的 β -HCG 有显著差异,尤其是孕 7~、8~、9~ 周。

孕酮是孕激素的主要成分,它是维持早期妊娠必需的一种甾体类激素。孕酮可降低妊娠子宫对外界刺激的敏感性,进而减少子宫收缩,有益于着床在子宫内的受精卵生长发育。Duan 等^[1]对 245 例孕 4~5 周孕妇进行研究发现,难免流产组孕激素水平明显比正常妊娠组低($P<0.01$),认为在早期妊娠监测孕激素非常重要,监测孕激素可以识别有流产风险的孕妇。一些研究发现,早孕期孕妇血清孕酮各孕周差异无统计学意义($P>0.05$),正常妊娠者血清孕酮明显高于难免流产患者血清孕酮^[2-4]。包狄等^[5]研究发现复发性流产患者早孕时仅在 8~9 周时孕酮水平明显低于正常妊娠者,在孕 6~7 周和孕 10~11 周时则差异无统计学意义($P>0.05$),诊断难免流产的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值均较低。因此推测,在妊娠期间孕酮的有效性估计不仅取决于绝对水平的上升,还可能与子宫内膜、子宫肌层中的特异孕酮蛋白受体对孕酮的利用有关。本研究结果显示孕 4~9 周相同孕周下,正常妊娠组血清孕酮比异常妊娠组的血清孕酮高,但除了 9~ 周外($P=0.049$),其余孕周差异无统计学意义($P>0.05$)。且正常妊娠组血清孕酮随着孕周增加有一定增长,孕酮水平与孕周有一定相关性。本研究标本采集对象多数是在孕 40~70 d 发生胎停育或流产的反复自然流产患者,可能因为标本的特殊性,检测结果与包狄等^[5]的研究结果较为一致。

孕妇体内雌激素主要由卵巢、胎盘产生,少量由肾上腺产生。雌激素在维持早期妊娠的过程中具有相当重要的作用,妊娠早期血清雌二醇水平可以监测妊娠的变化情况^[6]。杨燕飞等^[7]对 2 344 例早孕妇女血清雌二醇进行分析得出:无论正常早孕或先兆流产,雌二醇均随孕周呈递增趋势,但各孕周先兆流产组比正常妊娠组明显偏低,推测雌二醇水平的高低可能是提示早期胚胎发育良好与否的一个重要信息。Lou 等^[8]对 598 例 5~13 周先兆流产患者血清雌孕激素研究显示:7 周后妊娠失败者雌二醇水平明显低于同一孕周继续妊娠($P<0.05$),认为第 7 周是妊娠持续与否的重要时期,雌二醇浓度较高及其随孕周的增长而稳定增长提示先兆流产预后良好。本研究结果也表明正常妊娠组和异常妊娠组血清雌二醇水平都随孕周增加而增长。在孕 4~、6~、7~、8~、9~ 周,正常妊娠组的孕妇血清雌二醇水平平均明显高于异常妊娠组孕妇($P<0.05$)。尤其是 8~、9~ 周正常妊娠组孕妇(下转第 3436 页)

由于本次研究选取的初治组患者未开始用药,而复治组是不规则用药超过 1 个月的患者,与健康对照组相比较,患者外周血中发挥抑制性作用的 $CD4^+CD25^+CD127^{low/-}$ Treg 细胞、 $CD8^+CD28^-$ T 细胞数量显著升高,发挥正向调节作用的 Th17 细胞、 $CD8^+CD28^+$ T 细胞数量显著降低;但两组患者之间比较,各个细胞亚群的差异无统计学意义($P>0.05$),提示由于用药不规则,未能有效调动机体主动抗结核免疫机制,外周血中抑制性 T 细胞占优势,这可能是导致疾病迁延不愈的一方面原因。

近年来,结核病卷土重来,发病率和复发率逐渐上升,鉴于化疗较长的疗程及耐药性的出现,调节机体免疫力对于结核病的防治工作具有重要意义。单纯研究 $CD8^+CD28^+$ T 细胞、 $CD8^+CD28^-$ T 细胞和 $CD4^+CD25^+CD127^{low/-}$ Treg 细胞的文章见诸报道,但本次实验从肺结核患者与健康人群之间以上 4 个 T 细胞亚群相比较的角度,发现原有的 Th1/Th2 细胞平衡机制或者某个细胞亚群的作用研究已经不足以解释肺结核的免疫发病机理,结果提示 Th17 细胞、 $CD8^+CD28^+$ T 细胞、 $CD8^+CD28^-$ T 细胞和 $CD4^+CD25^+CD127^{low/-}$ Treg 细胞共同参与了肺结核的发病过程,由此考虑是否可以将其作为患者免疫功能调节的靶点,与化疗药物相结合,从而缩短化疗的疗程,使疾病尽快得到治愈。尽管参与免疫反应的细胞及其产生的细胞因子比较复杂,并且其彼此之间具有网络性的相互作用,但本次实验研究的 4 个细胞亚群的状况至少可以为肺结核的临床诊断、预后及免疫治疗提供一种新的思路。

参考文献

- [1] 陈松林,林英辉,黄小琪,等. 调节性 T 细胞及 Th17 细胞在结核性胸膜炎中的表达及其意义[J]. 广西医科大学学报,2011,28(3):388-391.
- [2] 赵雁林,王敬,张海青,等. 天然调节 T 细胞与结核病免疫病理关联[J]. 中华微生物学和免疫学杂志,2010,30(5):

460-465.

- [3] 马晓波,黄家禹,洪强,等. 不同结核病患者 $CD4^+CD25^+$ Foxp $^{3+}$ 调节性 T 细胞表达的变化[J]. 国际免疫学杂志,2010,33(6):472-475.
- [4] 张青,肖和平,栗波. 肺结核患者外周血 $CD4CD_{(25)}^{\sim}$ (high) T 细胞的临床意义初探[J]. 中国防痨杂志,2011,33(2):95-98.
- [5] 李德宪,张天托,谭守勇,等. 外周血辅助性 T 细胞亚群与肺结核严重性及疗效的关系[J]. 中国免疫学杂志,2010,26(5):453-457.
- [6] 于韬,杨瀚浩,董德琼. $CD8^+CD28^-$ T 淋巴细胞在肺结核发病机制中的作用[J]. 中华结核和呼吸杂志,2007,30(2):130-132.
- [7] 柳红梅. 肺结核患者外周血 $CD4^+CD25^+$ 调节性 T 细胞的检测及意义[J]. 上海预防医学,2010,22(5):232-233.
- [8] Roy E, Lowrie DB, Jolles SR. Current strategies in TB immunotherapy[J]. Curr Mol Med,2007,7(4):373-386.
- [9] 高晓明,鲁琰. $CD4^+CD25^+$ 调节性 T 细胞的研究现状及展望[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2002,18(3):201-202.
- [10] 张蓝方,郝云良. $CD4^+CD25^+$ 调节性 T 细胞和 Th17 细胞在特发性血小板减少性紫癜中的表达和意义[J]. 临床医学,2011,31(9):1-4.
- [11] 牛倩,黄卓春,蔡蓓,等. 类风湿性关节炎患者外周血 Th17/Treg 细胞比率失衡的研究[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2010,26(3):267-269.
- [12] 高夕雷,钱雷,孙海玲. 慢性乙型肝炎患者外周血 Th17/Treg 和 Th1 免疫失衡研究[J]. 南通大学学报(医学版),2011,31(4):264-266.

(收稿日期:2016-09-01 修回日期:2016-10-20)

(上接第 3433 页)

血清雌二醇水平比异常妊娠组高出很多($P=0.001$),笔者认为此时血清雌二醇水平对评估妊娠结局起重要作用。吴国英等^[9]对住院保胎治疗的 65 例患者血清雌二醇回顾性分析显示:早孕期雌二醇水平逐步上升,认为雌二醇增长速度快提示胎盘功能良好及胚胎或胎儿存活,但雌二醇水平低下往往预后不佳,多数在 8~12 周孕间流产。在进行 4~9 周异常妊娠组孕妇血清雌二醇结果统计过程中也发现这种现象,但部分雌二醇水平降低一段时间后仍会继续增长且预后良好,其中的原因还需要更多的数据进行深入研究。

在早孕期动态监测孕妇血清雌二醇与 β -HCG,是预测复发性流产患者再次妊娠结局有价值的生化指标,具有重要的临床意义。而利用孕酮预测复发性流产患者再次流产的价值有限。

参考文献

- [1] Duan L, Yan D, Zeng W, et al. Predictive power progesterone combined with beta human chorionic gonadotropin measurements in the outcome of threatened miscarriage [J]. Arch Gynecol Obstet,2011,283(3):431-435.
- [2] 刘霓,刘炜培,张羽虹,等. 妊娠早期绒毛膜促性腺激素和孕酮的临床意义分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2006,14

(2):48-49.

- [3] 冯蓉. 血清孕酮诊断难免流产及异位妊娠的价值[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2000,16(4):215-216.
- [4] 来婷,蒋庆春. 血清孕酮在鉴别宫内早早孕、先兆流产、难免流产及异位妊娠的价值[J]. 中国临床实用医学,2007,1(3):34-36.
- [5] 包狄,耿丽琼. 复发性流产患者早期流产与绒毛膜促性腺激素孕酮的相关性研究[J]. 解放军医药杂志,2011,23(4):29-30.
- [6] Sultan KM, Davis OK, Liu HC, et al. Viable term pregnancy despite "subluteal" serum progesterone levels in the first trimester[J]. Fertil Steril,1993,60(2):363-365.
- [7] 杨燕飞,韦塑峰,蒋健穗. 早期妊娠血 P、E2、HCG 检测临床参考值及意义[J]. 中国实验诊断学,2012,16(4):687-689.
- [8] 楼毅云,傅萍,刘晓荣,等. 血清雌二醇及孕酮与不同中医证型先兆流产患者预后的关系[J]. 中国中西医结合杂志,2010,30(11):1153-1156.
- [9] 吴国英,王素霞. 连续测定雌二醇水平对先兆流产妊娠结局的预测价值[J]. 实用医学杂志,2007,23(1):43.

(收稿日期:2016-06-28 修回日期:2016-09-22)