·论　　著·

血清孕酮、IL-6 和甲状腺过氧化物酶抗体联合检测在先兆流产患者中的临床应用价值*

黄　艳[1]，郝维敏[2]，周杜娟[1]，徐　雁[1]，夏宏林[2△]

（安徽医科大学附属宿州市立医院：1. 产科；2. 检验科，安徽宿州 234000）

摘　要：目的　探讨血清孕酮、白细胞介素-6（IL-6）以及甲状腺过氧化物酶抗体（TPOAb）水平变化与先兆流产患者的关系及其临床价值。**方法**　选择 2018 年 1 月至 2019 年 7 月在该院妇产科住院的先兆流产患者 44 例为研究对象，根据盆腔检查宫口表现，并结合 B 超检查，分为先兆流产继续妊娠组 23 例和难免流产组 21 例，另取同期 30 例正常妊娠孕妇作为对照组。检测孕酮、IL-6 及 TPOAb 水平，运用 SPSS22.0 软件进行统计分析。**结果**　（1）先兆流产继续妊娠组和难免流产组流产史、TPOAb、孕酮和 IL-6 水平与对照组相比，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。（2）当孕酮、IL-6、TPOAb 的截断值分别为 23.50 ng/mL、6.45 pg/mL、28.15 IU/mL 时，预测先兆流产发病风险的 ROC 曲线下面积分别为 0.941、0.939、0.831；但是联合检测 ROC 曲线下面积高达 0.962，约登指数为 0.829。（3）多元 Logistic 回归分析显示孕酮水平降低是先兆流产患者的独立风险因素，比值比（*OR*）为 19.356。经 Pearson 相关分析显示，先兆流产的发生与孕酮之间呈负相关（$r=-0.709$，$P<0.05$）。（4）先兆流产继续妊娠患者治疗前 IL-6 和 TPOAb 水平明显高于治疗后；而先兆流产继续妊娠患者治疗前孕酮水平明显低于治疗后，差异均有统计学意义（$P<0.001$）。**结论**　在预测先兆流产患者风险因素时，孕酮是较好的预测指标，孕酮联合 IL-6 和 TPOAb 检测可预测先兆流产的发病风险。

关键词：孕酮；　白细胞介素-6；　甲状腺过氧化物酶抗体；　先兆流产；　相关性

DOI：10.3969/j.issn.1673-4130.2020.13.005　　**中图法分类号：**R446.6

文章编号：1673-4130(2020)13-1556-04　　**文献标识码：**A

Clinical value of combined detection of serum progesterone, IL-6 and thyroid peroxidase antibody in patients with threatened abortion*

HUANG Yan[1], *HAO Weimin*[2], *ZHOU Dujuan*[1], *XU Yan*[1], *XIA Honglin*[2△]

(1. *Department of Gynaecology and Obstetrics*; 2. *Department of Clinical Laboratory, Suzhou Municipal Hospital Affiliated to Anhui Medical University of Suzhou, Suzhou, Anhui* 234000, *China*)

Abstract: Objective　To investigate the relationship and their clinical value between serum progesterone, interleukin-6 (IL-6) and thyroid peroxidase antibody (TPOAb) levels in the patients with threatened abortion. **Methods**　44 cases of threatened abortion hospitalized in Department of Gynecology and Obstetrics our hospital from January 2018 to July 2019 were selected and divided into 23 cases of threatened abortion continuing pregnancy group and 21 cases of inevitable abortion group according to pelvic examination and B-ultrasound examination. Another 30 cases of normal control group were selected in the same period. The levels of progesterone, IL-6 and TPOAb were detected and analyzed by SPSS 22.0. **Results**　There were significant differences in abortion history, TPOAb, progesterone and IL-6 between threatened abortion continuing pregnancy group and inevitable abortion group compared with normal control group ($P<0.05$). When cut-off values of progesterone, IL-6 and TPOAb were 23.50 ng/mL, 6.45 pg/mL and 28.15 IU/mL respectively, the areas under ROC curve were 0.941, 0.939 and 0.831 for predicting risk factors of threatened abortion, but the area under ROC curve was as high as 0.962 and Youden index was 0.829 for combined detection. Multivariate logistic regression analysis showed that the decrease of progesterone level was an independent risk factor for threatened abortion, and its odds ratio (*OR*) was as high as 19.356. Pearson correlation analysis showed that there was a significant negative correlation between the occurrence of threatened abortion and progesterone

*　**基金项目：**国家高技术研究发展计划（863 计划）（2014AA022304）。

作者简介：黄艳，女，副主任医师，主要从事临床临床妇产科学方面的研究。　△　**通信作者**，E-mail：xhl3008@sina.com。

本文引用格式：黄艳，郝维敏，周杜娟，等. 血清孕酮、IL-6 和甲状腺过氧化物酶抗体联合检测在先兆流产患者中的临床应用价值[J]. 国际检验医学杂志，2020，41(13)：1556-1559.

($r=-0.709$, $P<0.05$). The levels of IL-6 and TPOAb in threatened abortion continuing pregnancy group before treatment were significantly higher than those after treatment, while the level of progesterone in threatened abortion continuing pregnancy group before treatment was significantly lower than those after treatment, and the differences were statistically significant ($P<0.001$). **Conclusion** Progesterone is a good predictor of risk factors in predicting threatened abortion. When progesterone value is less than 23.5 ng/mL, combined detection of IL-6 and TPOAb can predict the risk of threatened abortion.

Key words: progesterone;　interleukin-6;　thyroid peroxidase antibod;　threatened abortion

先兆流产是指妊娠 28 周前，出现少量阴道出血、腹痛等临床症状，发生率为 10%～15%[1]，多数患者经过正确治疗后可以继续妊娠，但仍然有部分患者可发展至难免流产[2]。目前认为母体免疫失调在先兆流产过程中扮演着重要作用。如何准确地防治先兆流产已成为产科关注的热点之一。

孕酮是女性孕期的重要孕激素，有学者认为 20% 以上的先兆流产与孕酮分泌不足有关[3]。孕酮水平可反映胎盘及黄体功能的发育情况[4]。此外甲状腺过氧化物酶(TPO)参与孕妇甲状腺素的合成与分泌，当自身免疫功能紊乱时，可产生 TPO 抗体(TPO-Ab)，参与甲状腺组织破坏，从而导致复发性流产发生[5]。白细胞介素(IL)-6 可调节多种细胞的生长与分化，刺激 T 细胞增殖，使机体细胞因子发生分泌紊乱[6]。目前研究显示，先兆流产发生风险与孕酮、IL-6 以及 TPOAb 存在相关性[7]。但是联合检测预测先兆流产风险的研究较少见。

本研究旨在探讨孕酮、TPOAb 以及 IL-6 等截断值，探讨先兆流产发病风险是否与血清孕酮、TPOAb 以及 IL-6 水平存在相关性，为其临床早期预防、治疗提供理论依据。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选取 2018 年 1 月至 2019 年 7 月在本院产科就诊检查确诊的 44 例，孕周为 6～12 周先兆流产患者为研究对象，其中先兆流产继续妊娠 23 例，难免流产组 21 例。纳入标准：有少量阴道流血和(或)下腹痛，检查见宫颈口闭合，未排出妊娠物，胎膜未见破裂，子宫大小符合妊娠相应月份[8]，B 超可见胚胎存活或 1 周后复查胚胎存活。同时选取于 2018 年 1 月至 2019 年 7 月到本院妇产科进行产检，孕周 6～12 周，无先兆流产症状、B 超检查正常的 30 例孕妇作为对照组。排除标准：恶性肿瘤者、存在严重的心脑血管疾病、内分泌疾病、子宫腺肌病患者以及子宫内膜异位症、卵巢肿瘤者。

1.2　仪器与试剂　主要仪器包括德国罗氏 Cobas e601 和北京热景 MQ80 全自动化学发光免疫分析仪。TPOAb、孕酮检测采用化学发光法，仪器为罗氏 Cobas e601，配套试剂批号分别为 39006301、38161203；IL-6 检测采用化学发光法，仪器为北京热景 MQ80，检测试剂为北京热景生物技术有限公司生产的 IL-6(批号：21080328)。所有操作均按照试剂盒以及仪器操作说明书进行。正常参考范围：IL-6 为 0～7 pg/mL，TPOAb<34 IU/mL，孕酮>25 ng/mL。

1.3　方法　收集患者基线资料，记录年龄、孕次、高血压史以及体质量指数(BMI)。患者于入院后，次日空腹采血 3 mL，3 000 r/min 离心 10 min 分离血清。对照组人群于 2018 年 1 月至 2019 年 7 月在门诊产检空腹采血，用同样方法取得血清。先兆流产治疗方法：卧床休息，对于黄体功能不全者，肌肉注射黄体酮注射液 10～20 mg，每日或者隔日 1 次，口服维生素 E 保胎治疗；甲状腺功能不全者口服小剂量甲状腺片。治疗 2 周，若阴道流血停止，B 超检查提示胎盘存活，可继续妊娠。

1.4　统计学处理　统计学处理所采用软件为 SPSS22.0，对于计量资料经正态性检验后，以 $\bar{x}\pm s$ 表示，3 组间统计学分析采用单因素方差分析；计数资料以百分比(%)形式表示，组间计数资料比较采用 χ^2 检验；以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。此外运用 SPSS 22.0 制作受试者工作特征(ROC)曲线，并计算其曲线下面积(AUC)和临床危险因素截断值的验证等。多因素分析采用非条件 Logistic 回归分析，两变量间的相关分析采用 Pearson 直线相关分析。

2　结　　果

2.1　先兆流产继续妊娠组、难免流产组与对照组情况比较　3 组间年龄、孕次以及 BMI 相比，差异均无统计学意义($P>0.05$)，而先兆流产继续妊娠组、难免流产组中流产史(孕 12 周前)、TPOAb、孕酮和 IL-6 水平与对照组相比，差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

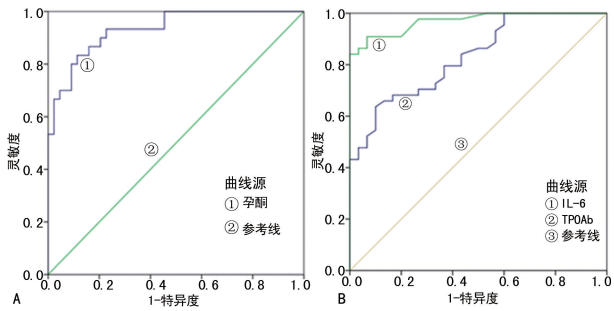
2.2　应用 ROC 曲线分析孕酮、TPOAb 和 IL-6 对预测先兆流产风险的价值　当孕酮、IL-6、TPOAb 的截断值分别为 23.50 ng/mL、6.45 pg/mL、28.15 IU/mL 时，预测先兆流产风险因素的 ROC 曲线下面积分别为 0.941、0.939、0.831；3 项指标联合预测先兆流产发病风险的 ROC 曲线的 AUC 最高，为 0.962，约登指数高达 0.829，灵敏度为 90.4%，特异度为 92.5%，见图 1、表 2。

2.3　孕酮、TPOAb 和 IL-6 预测先兆流产风险的 Logistic 回归分析　流产史、妊娠期高血压病史、孕酮、TPOAb 和 IL-6 作为自变量，将先兆流产患者作为因变量进行多因素非条件 Logistic 回归分析。结果显示，经校正其他风险因素后，孕酮水平降低与先兆流

产发病风险密切相关，是预测先兆流产发病风险的独立危险因素，其比值比（*OR*）为 19.356。见表 3。

表 1　先兆流产继续妊娠组、难免流产组与对照组基本临床资料比较

组别	*n*	年龄（$\bar{x}\pm s$，岁）	孕次（$\bar{x}\pm s$，次）	流产史［*n*(%)］	妊娠期高血压病史［*n*(%)］	BMI（$\bar{x}\pm s$，kg/m^2）	TPOAb（$\bar{x}\pm s$，IU/mL）	孕酮（$\bar{x}\pm s$，ng/mL）	IL-6（$\bar{x}\pm s$，pg/mL）
对照组	30	23.267±1.484	1.633±0.669	1(3.33)	2(6.70)	26.05±2.05	20.473±6.071	42.090±9.134	4.016±1.172
先兆流产继续妊娠组	23	23.739±1.684	1.739±0.619	6(26.10)	7(30.40)	25.29±2.49	27.787±6.715	30.756±5.121	7.947±2.272
难免流产组	21	24.143±1.492	1.667±0.658	10(47.60)	11(52.40)	25.81±2.73	34.709±10.211	11.838±4.360	14.052±8.264
F/χ^2		2.011	0.175	13.874	13.286	0.492	21.719	119.057	29.082
P		0.141	0.840	0.001	0.001	0.688	<0.001	<0.001	<0.001



注：A 表示孕酮评价先兆流产的 ROC 曲线图；B 表示 IL-6、TPOAb 评价先兆流产的 ROC 曲线图。

图 1　孕酮、TPOAb 和 IL-6 评价先兆流产 ROC 曲线图

表 2　比较孕酮、TPOAb 和 IL-6 指标预测先兆流产发生风险因素诊断效能

指标	AUC（95%*CI*）	约登指数	特异度（%）	灵敏度（%）	截断值
孕酮(ng/mL)	0.941(0.878～0.987)	0.713	75.8	95.5	23.50
TPOAb(IU/mL)	0.831(0.741～0.920)	0.441	80.5	63.6	28.15
IL-6(pg/mL)	0.939(0.937～1.000)	0.641	90.0	74.1	6.45
联合检测	0.962(0.892～0.998)	0.829	92.5	90.4	—

注：—表示无数据。

表 3　孕酮、TPOAb 和 IL-6 指标预测先兆流产发生风险的 Logistic 回归分析结果

变量	*β*	*SE*	Wald χ^2	*P*	*OR*
妊娠期高血压	0.457	1.075	0.181	0.671	1.579
流产史	0.407	1.443	0.079	0.778	0.666
TPOAb	1.219	1.383	0.778	0.378	3.385
IL-6	2.963	1.542	9.954	0.002	0.008
孕酮	—4.886	1.591	3.467	0.043	19.356

2.4　孕酮、TPOAb 和 IL-6 与发生先兆流产的相关性分析　经 Pearman 相关分析结果发现，先兆流产的发生与孕酮之间呈负相关（$r=-0.709$，$P<0.05$），即血清孕酮水平越低，发生先兆流产的概率越高；而 TPOAb、IL-6 与先兆流产的发生呈正相关（$r=0.549$、0.550，$P<0.05$），即血清 TPOAb、IL-6 水平越高，发生先兆流产的概率就越高。见表 4。

表 4　孕酮、TPOAb 和 IL-6 与发生先兆流产的相关性

指标	*r*	*P*
孕酮	—0.709	<0.001
TPOAb	0.549	<0.001
IL-6	0.550	0.040

2.5　先兆流产继续妊娠组治疗前后孕酮、IL-6 和 TPOAb 水平的变化　先兆流产继续妊娠组治疗前 IL-6 和 TPOAb 水平明显高于治疗后；而先兆流产继续妊娠组治疗前孕酮水平明显低于治疗后，差异有统计学意义（$P<0.001$）。见表 5。

表 5　先兆流产继续妊娠组治疗前后血清孕酮、IL-6 和 TPOAb 水平变化（$\bar{x}\pm s$）

指标	*n*	孕酮(ng/mL)	IL-6(pg/mL)	TPOAb(IU/mL)
治疗前	23	30.756±5.121	7.947±2.272	27.787±6.715
治疗后	23	32.865±5.256	6.043±0.879	24.369±4.750
t		—5.337	5.033	5.753
P		<0.001	<0.001	<0.001

3　讨　论

先兆流产是常见的妊娠期并发症，也是妊娠期最易出现且威胁胎儿安全的问题。其病因比较复杂，引起先兆流产因素主要包括免疫功能异常、内分泌功能紊乱、某些微量元素缺失、染色体异常等[9]。由于先兆流产的早期症状不明显，所以对其危险因素进行评估预测很有必要，早期发现、早期干预、早期选择适当治疗方式，对降低不良妊娠结局的发生率具有一定的临床价值。

孕酮是一种类固醇激素，由卵巢分泌的具有生物活性的孕激素，具有通过抑制前列腺素的产生和抑制收缩相关蛋白的表达，降低前列腺素的合成等功能[10]。TPOAb 是自身免疫甲状腺疾病的标志性抗体之一。其阳性提示机体存在异常的免疫状态，可能导致子宫内膜局部免疫环境异常，影响胚胎植入[11]。IL-6 是一种促炎性细胞因子，影响机体免疫功能，在启动抗炎性反应过程中发挥重要作用[12]。

本研究结果显示，先兆流产继续妊娠组、难免流

产组中流产史、TPOAb、孕酮和 IL-6 水平与对照组比较，差异均有统计学意义（$P<0.05$），而 3 组间年龄、孕次以及 BMI 比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$），提示检测 TPOAb、孕酮和 IL-6 水平在先兆流产风险预测具有一定的临床价值；运用 SPSS22.0 软件分析获得 ROC 曲线，结果发现，当孕酮水平为 23.50 ng/mL 时，预测先兆流产风险的 ROC 曲线的 AUC 为 0.941，约登指数为 0.713，联合检测 ROC 曲线的 AUC 为 0.962，约登指数为 0.829，这些表明虽然孕酮对先兆流产风险具有较高的预测价值，但是联合检测具有更高的预测效能。

此外，Logistic 回归分析显示，孕酮水平降低与先兆流产风险因素密切相关，是预测先兆流产风险的独立危险因素，其 *OR* 为 19.356，先兆流产的发生与孕酮之间呈负相关（$r=-0.709$，$P<0.05$）。孕酮由卵巢黄体分泌，可降低子宫对缩宫素的敏感性，从而抑制子宫收缩，在一定程度上确保孕卵着床，进而有利于孕卵在子宫内正常发育，当孕酮水平低时，可能导致发生先兆流产[13-14]。当妊娠早期机体孕酮水平较低时，不利于胚胎的正常发育，最终会引发难免流产。由于 IL-6 介导迟发型超敏反应，激发巨噬细胞活化，产生胎毒作用，进而可能损害胎盘组织的早期发育，也可能导致先兆流产。这与郭霞等[15]研究一致。此外，研究结果表明孕酮、IL-6 和 TPOAb 检测对先兆流产治疗效果评估也具有一定的临床价值。

本研究局限性主要包括：(1)研究人群较小，对其影响危险因素有待大样本量进行验证，且未涉及其致病的机制研究。(2)笔者未考虑到对研究对象的饮食和生活习惯以及地区差别进行研究分析。

4　结　论

综上所述，通过 SPSS22.0 软件确定孕酮、TPO-Ab 以及 IL-6 等指标的截断值，发现先兆流产的发生与血清孕酮、TPO-Ab 以及 IL-6 水平存在相关性，血清孕酮、TPOAb 及 IL-6 水平是预测先兆流产风险因素的重要指标。在基层临床妇产科医师实践工作中，当孕酮联合 IL-6 和 TPOAb 检测，可预测先兆流产的发病风险，为其临床早期预防、治疗提供一定的依据。

参考文献

[1] GARRATT D, TURNER J V. Progesterone for preventing pregnancy termination after initiation of medical abortion with mifepristone[J]. Eur J Contracept Reprod Health Care, 2017, 22(6): 472-475.

[2] RZAGULIYEVA L, OSMANLI Z, AKPERBEKOVA S, et al. To the state of the fetoplacental complex in women with the threat of abortion[J]. Georgian Med News, 2017, 23(268): 47-53.

[3] 柴改会. 血清孕酮，β-hCG 单项及联合检测诊断早期先兆流产的临床价值分析[J]. 淮海医药，2019，37(1)：49-52.

[4] GREENE M F. Progesterone for threatened abortion[J]. N Engl J Med, 2019, 380(19): 1867-1868.

[5] 夭荣平，张晓霞，王辉，等. 甲状腺过氧化物酶抗体阳性的复发性流产患者外周血 T 细胞亚群的分析[J]. 中国卫生检验杂志，2017，27(10)：1482-1486.

[6] 马晓红. Linda123 阴道分泌物纤维连接蛋白及血清白介素-6、可溶性细胞间黏附因子-1 对早产的预测价值[J]. 中国临床医生杂志，2016，44(10)：90-92.

[7] ABBOTT D S, HEZELGRAVE N L, SEED P T, et al. Quantitative fetal fibronectin to predict preterm birth in asymptomatic women at high risk[J]. Obstet Gynecol, 2015, 125(5): 1168-1176.

[8] LAVOUE V, HUCHON C, DEFFIEUX X, et al. French guidelines for diagnostic criteria for nonviable pregnancy early in the first trimester and for management of threatened miscarriage and nonviable pregnancy (except uterine evacuation)[J]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2014, 43(10): 776-793.

[9] TURAN K, ARSLANR A, UCKAN K, et al. Change of the levels of trace elements and heavy metals in threatened abortion[J]. J Chin Med Assoc, 2019, 82(5): 1-19.

[10] BEIGI A, ESMAILZADEH A, PIRJANI R. Comparison of risk of preterm labor between vaginal progesterone and 17-Alpha-Hydroxy-Progesterone caproate in women with threatened abortion: a randomized clinical trial[J]. Int J Fertil Steril, 2016, 10(2): 162-168.

[11] 张杨，高莹. 甲状腺过氧化物酶抗体阳性对妊娠结局及子代的影响[J]. 中国实用内科杂志，2018，38(10)：892-895.

[12] 郑志方，陈国利，孙鹏. 过敏性紫癜患儿临床特点分析及白介素 6、C 反应蛋白水平的变化[J]. 河北医学，2019，25(2)：262-265.

[13] 林峰芳，孙霞. Logistic 回归和 ROC 曲线分析孕酮、β-HCG、CA125 对早期先兆流产患者妊娠结局的诊断价值[J]. 医学研究杂志，2018，47(1)：152-155.

[14] 马杰彦，林晓凤，张豹. 血清孕酮、β-人绒毛膜促性腺激素在早期先兆流产诊断中的应用[J]. 中国医药科学，2019，9(11)：93-95.

[15] 郭霞，胡文霞，史俊霞，等. 电化学发光法检测血清孕酮水平对先兆流产结局的预测价值[J]. 中国妇幼保健，2018，33(15)：3491-3493.

（收稿日期：2019-10-04　修回日期：2020-01-02）