

早期先兆流产预后评估方法的研究进展

★ 邹会玲¹ 陆启滨² (1. 江苏省中医院妇科 南京 210029; 2. 南京中医药大学 南京 210029)

关键词: 先兆流产; 预后; 评估; 综述

中图分类号: R 714.21 文献标识码: A

先兆流产是妇产科临床常见病, 许多学者应用不同治法治疗本病获得了一定疗效。如何正确评估先兆流产的预后, 对治疗方案的确定和疗效的判断, 具有十分重要的意义。现将近 10 年来对先兆流产预后评估指标的研究进展概述如下:

1 测定血清孕激素(P)

黄体功能不全是引起流产的主要内分泌因素。妊娠后妊娠黄体产生大量孕激素维持孕卵的正常发育。若孕激素分泌不足, 子宫内膜发育不良, 易导致流产。许多学者行血清孕激素测定, 作为早期先兆流产保胎疗效评估的重要指标。吴傲幻等^[1]对先兆流产组、难免流产组妇女血清孕酮进行检测, 结果与正常早孕组比较, 孕酮值明显低于正常早孕组, 差异有高度显著性(P 均小于 0.01)。从而确定血清孕酮 39.2 nmol/L (12.2 ng/ml, 换算系数 3.12) 为判断先兆流产治疗成功与否的临界值, 认为低于该值治疗成功的可能性不大。李崎^[2]对先兆流产妇女血清孕酮进行测定, 观察与妊娠预后的关系, 结果显示: 妊娠继续组血清孕酮含量与正常妊娠组比较差异无显著性($P > 0.05$), 妊娠失败组孕酮含量比正常妊娠组显著降低($P < 0.05$)。当诊断阈值定为 10.0 ng/ml 时, 灵敏度为 89.2%, 特异度 95.4%, 总符合率为 92.3%。李氏认为血清孕酮 ≥ 10 ng/ml 时先兆流产保胎预后较好, 继续妊娠率高, 血清孕酮小于 10 ng/ml 时预后不良。袁超燕^[3]采用放射免疫法测血清孕酮值, 结果孕酮值小于 15 ng/ml 的先兆流产者虽经保胎治疗, 最终仍以难免流产而行清宫术; 孕酮值在 15 ~ 30 ng/ml 之间者, 积极治疗后可取得良好效果, 观察孕期胎儿宫内发育正常, 最终分娩出正常新生儿, 袁氏认为血清孕酮值 > 30 ng/ml 的不必药物治疗, 适当休息, 避免性生活即可。

2 测定血清雌激素(E₂)

有人提出雌激素与孕激素在早期妊娠的作用是相当的^[4], 并发现 E₂ 在继续妊娠的患者中呈现逐渐上升趋势, 认为雌二醇(E₂) 的检查与 B 超、人绒毛膜促性腺激素(HCG)、孕酮(P) 的检查对早期妊娠预后均极有价值^[5,6]。吴国英等^[7]对 65 例先兆流产患者的血 E₂ 水平进行回顾性分析, 结果连续测定 E₂ 水平发现妊娠早期 E₂ 水平总在逐步上升, 当 E₂ > 1.5 nmol/L 时, 往往出现一个快速增长期, 先兆流产的病人比较集中在妊娠 6 ~ 8 周左右, 而正常妊娠的这一时期定位在 6 周。当 E₂ 从 1.5 nmol/L 跃升至 3.5 nmol/L 以上时, 即使有些病人的阴道流血等症状未改善或 B 超提示宫内有积血暗区, 也往往预后良好。在住院保胎的观察病例中, E₂ > 1.5 nmol/L 者, 大都 B 超能看到胎心搏动。部分病人在阴道流血后会出现短暂的 E₂ 回落, 如 E₂ 上升趋势不会改变则能继续妊娠。体外受精-胚胎移植合并卵巢过度刺激综合征患者, E₂ 水平升高明显, 是因为卵巢过度刺激所致。

3 测定血清绒毛膜促性腺激素(β -HCG)

β -HCG 是由胎盘合体细胞分泌的一种糖蛋白, 在早孕期分泌活跃, 血中水平迅速增加, 约至妊娠 90 天后急剧下降, 其变化敏感, 容易检测, 是早期妊娠期最常应用的检测指标之一, 其定质、定量、绝对值变化及变化速度、倍增时间等均具有相应临床意义, 将这一特性引入到先兆流产的诊断和预后监测中, 通过动态观察其变化情况来反映胎盘的生长发育或早期衰退来判断流产的预后^[8]。刘惠^[9]通过动态监测绒毛膜促性腺激素来预测胚胎发育情况。认为血 β -HCG < 5000 mIU/L, 且增长缓慢, 倍增时间长者可能发生流产; 若血 β -HCG < 5000 mIU/L, 但增长迅速, 倍增时间短, 说明胎盘功能尚好, 预测胚胎发育预后良好。马芸^[10]用放射免疫法测定 HCG,

结果:正常早期妊娠者血清 HCG 测定值均 >5 IU/L, HCG 高峰期常出现在停经后 7~8 周;先兆流产患者经保胎继续妊娠者测血清 HCG 值均在正常组相应各周测定值范围以内,而难免流产者血清 HCG 测定值均低于相应正常组各周测定值。钟红秀^[11]采用酶免方法,对孕 12 周前患者每周检测血 β -HCG 值 1 次。结果 HCG 值上升快,幅度大,高峰持续时间长,则胚胎发育正常。HCG 值上升慢,幅度小,高峰维持时间短,下降快,则胚胎发育异常。王瑞玲等^[8]检测绒毛膜促性腺激素来预测先兆流产预后,结果示:孕 6 周以内先兆流产患者如血 HCG 值大于 5 000 U/L 且每 2 天绝对值倍增,孕 6 周以上血 HCG 值 3 天倍增,说明预后尚好。反之,如达不到上述水平,提示保胎已无必要。

4 测定血清糖类抗原(CA125)

国外研究发现,孕早期先兆流产或难免流产的妇女血清 CA125 水平升高,提示蜕膜细胞破坏和滋养层细胞与蜕膜细胞分离,其内的 CA125 可漏出而进入母体循环,从而使母体血清 CA125 水平升高^[12-13]。孕 12 周前发生的流产,由于胚胎坏死,绒毛与蜕膜剥离,血窦开放,出现阴道流血,剥离的胚胎及血液刺激子宫收缩引起腹痛。故腹痛往往出现在阴道流血之后,而阴道流血贯穿于早期流产的全过程^[14]。也就是说,阴道流血越多,提示蜕膜细胞破坏越多或滋养细胞与蜕膜分离越多,其内释放的 CA125 也就越多。血清 CA125 水平的监测对先兆流产的预后判断具有较高的临床应用价值^[15]。罗平等^[15]通过检测有先兆流产症状的孕妇治疗前及治疗后 1~4 周的血清 CA125 水平,结果最终流产孕妇血清 CA125 水平显著高于保胎成功者及正常孕妇($P<0.01$),且随着停经时间的推移而递增,其首次检测最低值为 52.4 U/ml,检测敏感性为 97.56%,特异性为 90.54%。建议以 52.4 U/ml 作为临床判断预后危险的界限。杜继红等^[16]对早期先兆流产及正常早孕妇女血清 CA125 进行测定,结果示:先兆流产妊娠失败组血清 CA125 含量明显高于正常对照组和先兆流产继续妊娠组($P<0.01$)。取 CA125 值 39.1 U/ml 为阈值,高于阈值者预测先兆流产预后不良,其敏感性为 75.0%,特异性为 90.3%。Patrycja F 等^[17]对 200 例妊娠 5~12 周出现流产症状的妇女进行连续观察,结果与未流产患者比较流产患者 CA125 水平明显增高。ROC 曲线分析提示所有先兆流产患者 CA125 ≥ 43.1 U/ml 时流产风险较大。阴道流血 ≥ 3 天患者的 CA125 风险阈值为 66.5 U/ml。

5 测定血清抑制素 A (INH-A)

国内外有研究表明:早期妊娠母体血中含有高浓度的抑制素 A,此蛋白可能参与妊娠中必须的建立并维持的胎儿胎盘交换。因此早期妊娠测定孕母血清抑制素 A 可能提供更多早期诊断价值,预知并监测妊娠的有关疾病。吕小梅译^[18]血清抑制素 A 的浓度从妊娠第 6 周开始流产组就比对照(正常妊娠)组明显偏低,所以在首次妊娠试验阳性时 INHA 即可作为标志物提前预测妊娠的最终结果,为流产的早期发现、治疗提供帮助。舒珊等^[19]采用 ELISA 法测定不同结局先兆流产妇女血清抑制素 A 与绒毛膜促性腺激素(β -HCG)的浓度,并比较其差异。结果:成功妊娠者抑制素 A 及 β -HCG 浓度明显高于失败者,差异有统计学意义($P<0.001$ 及 0.01)。抑制素 A 可以作为预测先兆流产妊娠结局或胎盘功能失调及损害的良好标记物之一。刘海雁等^[20]采用 ELISA 法测定各组孕妇血清抑制素 A 水平。结果:正常孕妇血清抑制素 A 在孕早期随孕龄增加而增加,孕 10~11 周达高峰,孕 12~13 周逐渐降低。难免流产组血清抑制素 A 水平明显低于妊娠继续组($P<0.01$);当 INHA <0.3 MoM 时可筛查出 90% 的难免流产,敏感性为 90%,特异性为 94.1%。结论孕早期血清抑制素 A 的检测有助于预测先兆流产孕妇不良妊娠结局,当血清抑制素 A <0.3 MoM 时,对预测难免流产有较高的敏感性和特异性。

6 多项指标联合检测

郭海雁等^[1]探讨联合测定血清孕酮及 CA125 对预测先兆流产预后的价值。结果:安胎成功者孕酮水平高于流产组($P<0.05$),CA125 低于流产组($P<0.05$)。以孕酮 <16.3 ng/ml 为临界值,预测流产敏感性、特异性及准确性分别为 86.2%、83.1%、85.2%,以 CA125 值 >49.1 U/ml 为临界值,预测难免流产的敏感性、特异性及准确性分别为 79.1%、81.2%、82.1%,如同时以孕酮 <16.3 ng/ml 及 CA125 >49.1 U/ml 为临界值,预测难免流产的敏感性、特异性及准确性分别为 78.3%、86.2%、90.1%。王文立等^[22]测定血清孕酮、HCG 及 CA125 水平。结果正常妊娠组及先兆流产组血清 CA125 明显低于难免流产组($P<0.01$);孕酮、HCG 均显著高于难免流产组($P<0.01$);正常妊娠组 CA125 值低于先兆流产组($P<0.05$),孕酮、HCG 均显著高于先兆流产组($P<0.01$)。血 CA125 诊断难免流产的敏感性为 72.3%,特异性为 83.6%,诊断符合率为 79.3%,虽特异性较高,但敏感性相对较低。

HCG 诊断难免流产的敏感性和特异性分别是 60.2% 和 81.0%, 诊断符合率为 71.8%, 敏感性和特异性均不是很高。刘小媚^[23]等采用荧光酶免疫测定法对早期先兆流产孕妇血 β -HCG、P、 E_2 值进行测定, 结果: 先兆流产妊娠持续组 β -HCG、P、 E_2 含量与正常妊娠组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。先兆流产妊娠失败组血 β -HCG、P、 E_2 含量显著低于正常妊娠组和先兆流产妊娠持续组 ($P < 0.01$)。并且分别取 β -HCG 为 180 IU/L, P 为 30 nmol/L, E_2 20.5 nmol/L 作为阈值, 低于该阈值的预测先兆流产预后不良, 其敏感性分别为 80%、80%、100%, 特异性分别为 78%、74%、83%, 总符合率分别为 79%、77%、91%。高青等^[22]通过监测 4~8 周正常孕妇和先兆流产孕妇每周血清 E_2 、P、 β -HCG 水平。结果: 正常妊娠孕妇每周血清 E_2 水平、 β -HCG 水平随孕周增加而增加, 而每周血清 P 水平不随孕周增加而增加; 先兆流产时孕妇各个孕周血清 E_2 水平、 β -HCG 水平均较相应孕周正常孕妇血清 E_2 水平显著下降; 先兆流产孕妇与相应正常妊娠组每周 P 下降无显著性 (四组 P 均 > 0.05)。蒋洲梅等^[5]采用放射免疫法对早期先兆流产孕妇 HCG、P、 E_2 、PRL、FSH、LH 进行测定, 结果妊娠失败组血 β -HCG、P、 E_2 含量显著低于正常妊娠组和先兆流产妊娠持续组 ($P < 0.001$), 血 PRL、FSH、LH 含量与正常妊娠比较组差异无显著性 ($P > 0.05$)。如分别取 β -HCG 180 IU/L, P 30 nmol/L, E_2 20.5 nmol/L 作为阈值, 对低于阈值者诊断先兆流产预后不良的敏感性分别为 80%、80%、100%, 特异性为 78%、74%、83%, 总符合率分别为 79%、77%、91%。认为其中 E_2 是最可靠的预测指标。

7 结语

从以上文献研究可知, 测定血 E_2 、P、 β -HCG、CA125、INH-A 等均可作为早期先兆流产保胎疗效评估和预后判断的重要指标, 通过早孕期的以上指标的动态监测, 可避免盲目保胎造成过期流产、凝血功能障碍等而损害孕妇的身心健康, 同时也可以避免医源性的资源浪费。但就目前初步研究成果来看, 各项指标的阈值、敏感性及特异性等各家报道不尽相同, 单项测定还是多项联合测定更符合临床实际并有利于评估其预后等尚需进一步研究探讨。

参考文献

- [1] 吴徽幻. 血清孕酮预测早期先兆流产预后的价值[J]. 右江民族医学院学报, 2008, 2, 258 - 259.
- [2] 李崎. 血清孕酮预测早期先兆流产预后的价值[J]. 广东医学,

2005, 26(6), 765.

- [3] 袁超燕. 孕激素测定在早期先兆流产中的应用[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(10), 2522.
- [4] 王淑贞. 妇产科学理论与实践[M]. 第2版. 上海: 上海科学技术出版社, 1981: 47.
- [5] 蒋洲梅, 张旭云, 洪淡华, 等. 血生激素与早期先兆流产妊娠预后的关系[J]. 广东医学, 2000, 21(12), 1030 - 1031.
- [6] 李顺英. 109 例先兆流产血清性激素检测结果分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 1998, 14(4): 231 - 232.
- [7] 吴国英, 王素霞. 连续测定血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.
- [8] 刘惠. HPL 及 HCG 联合应用预测先兆流产结局[J]. 临床医学, 2002, 2(9), 57.
- [9] 马芸. 200 例先兆流产患者 - HCG 检测结果分析[J]. 安徽预防医学杂志, 2005, 11(2): 124.
- [10] 钟红秀. 监测血 HCG 值观察先兆流产的预后[J]. 南华大学学报, 2003, 31(3): 333 - 334.
- [11] 王瑞玲, 付钢锋, 张红莲. 绒毛膜促性腺激素联合抗心磷脂抗体预测先兆流产预后[J]. 中原医刊, 2000, 27(3), 15.
- [12] Haines CJ, Chung T, Leung DY. Transvaginal sonography and the conservative management of spontaneous abortion[J]. Gynecol Obstet Invest, 1994, 37(1): 14 - 17.
- [13] Predanic M. Differentiating tubal abortion from viable ectopic pregnancy with serum CA-125 and beta-human chorionic gonadotropin determinations[J]. Fertil Steril, 2000, 73(3): 522 - 525.
- [14] 丰有吉. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 59.
- [15] 罗平, 谭丽娟, 明芳. 血清 CA125 水平监测与先兆流产预后关系的研究[J]. 检验医学, 2006, 21(5): 485 - 487.
- [16] 杜继红, 郑迅风, 黄浩. 血清 CA125 与早期先兆流产妊娠预后的关系[J]. 南华大学学报医学版, 2006, 34(1): 97 - 98, 101.
- [17] Patrycja F, 董颖, 张令浩. 单一血清 CA125 水平在怀孕 3 个月内先兆流产的临床价值[J]. 实用妇产科杂志, 2003, 20(5): 982 - 988.
- [18] 吕小梅译. 妊娠早期 INHA 和 Pro-oC 的检查及其在预测 RM 患者妊娠结局中的作用[J]. 国外医学·妇产科学分册, 2004, 31(6): 383.
- [19] 舒珊, 余进进, 胡瑜, 等. 血浆抑制素 A 浓度与先兆流产的相关性研究[J]. 苏州大学学报, 2007, 27(2): 318 - 319.
- [20] 刘海雁, 夏飞, 韩冰, 等. 血清抑制素 A 在预测早期先兆流产孕妇妊娠结局中的应用[J]. 山东医药, 2007, 47(24): 14 - 15.
- [21] 郭海雁, 王庆一, 杨桂艳. 联合测定孕酮及 CA125 在预测先兆流产预后的诊断价值[J]. 中国妇幼保健, 2007, 22(7): 927 - 928.
- [22] 王文立, 曹建辉, 孙艳花, 等. 联合检测血清孕酮、绒毛膜促性腺激素及 CA125 在预测早期先兆流产预后的诊断价值[J]. 河北医药, 2008, 30(2): 163 - 164.
- [23] 刘小媚. 监测血生激素值观察早期先兆流产的预后[J]. 临床医学, 2008, 28(2): 82 - 83.
- [24] 高青, 唐蓉. 4~8 周妊娠孕妇每周血清雌二醇水平测定与先兆流产关系的初步探讨[J]. 山东大学硕士学位论文.

(收稿日期: 2008-07-23 责任编辑: 李丛)