

• 临床医学 •

文章编号: 1002 - 0218(2018) 02 - 0173 - 04

CA125、ADAM12-S、 β -HCG 及子宫内膜厚度对早期异位妊娠诊断的价值

王 冰, 王小蔓

(琼海市中医院 妇产科, 海南 琼海 571400)

【摘要】目的: 探讨短链解整合素-金属蛋白酶 12(ADAM12-S)、血清癌抗原(CA125)、血清 β -绒毛膜促性腺激素(β -HCG) 及子宫内膜厚度在早期异位妊娠诊断中的价值。**方法:** 收集我院 2015 年 5 月~2017 年 6 月收治的已确诊的 60 例早期异位妊娠患者作为观察组, 另收集我院同期行健康检查的正常宫内妊娠妇女 60 例作为对照组。分别采用化学发光法测定并对比两组的 ADAM12-S、CA125、 β -HCG 水平, 采用彩超检查并对比两组的子宫内膜厚度。**结果:** 观察组患者血清中的 ADAM12-S、CA125、 β -HCG 水平分别为(2.72 ± 0.20) $\mu\text{g/L}$ 、(23.40 ± 8.69) IU/mL、(1098.80 ± 520.00) IU/L, 均低于对照组的(18.67 ± 0.91) $\mu\text{g/L}$ 、(73.12 ± 12.60) IU/mL、(4185.00 ± 2658.10) IU/L($P < 0.05$); 观察组的子宫内膜厚度为(6.41 ± 2.40) mm, 低于对照组的(10.57 ± 3.47) mm($P < 0.05$); ADAM12-S、CA125、 β -HCG 及子宫内膜厚度的灵敏度分别为 78.30%、75.00%、72.50%、74.20%; 特异度分别为 76.70%、73.30%、76.70%、81.70%。四项并联灵敏度提高, 但特异度降低; 四项串联特异度提高, 但灵敏度降低; 子宫内膜厚度与 ADAM12-S、CA125 及 β -HCG 水平均呈正相关($P < 0.05$)。**结论:** ADAM12-S、CA125、 β -HCG 及子宫内膜厚度四项均可作为临床诊断异位妊娠的有效指标, 但若将四项联合检查, 能够提升诊断符合率, 对后续指导临床治疗具有重大价值。

【关键词】ADAM12-S; CA125; β -HCG; 子宫内膜厚度; 异位妊娠

【中图分类号】R 714.22; R 446.1 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2018.02.022

Value of CA125, ADAM12-S, β -HCG and endometrial thickness measurement in the diagnosis of early ectopic pregnancy

WANG Bing, WANG Xiaoman

Department of gynaecology and obstetrics, Qionghai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Qionghai 571400, China

【Abstract】Objective: To evaluate the value of ADAM12-S, CA125, β -HCG and endometrial thickness measurement in the diagnosis of early ectopic pregnancy. **Methods:** Sixty patients with early ectopic pregnancy diagnosed in our hospital between May 2015 and June 2017 were included in the observational group, and another 60 normal pregnancies undergoing physical examination in our department were recruited as controls. Chemiluminescence method was used to determine the levels of ADAM12-S, CA125 and β -HCG, and color Doppler ultrasonography was performed to measure the thickness of endometrium in the two groups. **Results:** The serum levels of ADAM12-S, CA125 and β -HCG were (2.72 ± 0.20) $\mu\text{g/L}$, (23.40 ± 8.69) IU/mL, and (1098.80 ± 520.00) IU/L, respectively, in the observational group, which were significantly lower than those in the control group [(18.67 ± 0.91) $\mu\text{g/L}$, (73.12 ± 12.60) IU/mL, and (4185.00 ± 2658.10) IU/L, $P < 0.05$]. Patients in the observational group had smaller thickness of endometrium than those in the control group [(6.41 ± 2.40) mm vs. (10.57 ± 3.47) mm, $P < 0.05$]. The sensitivity of ADAM12-S, CA125, β -HCG and endometrial thickness was 78.30%, 75.00%, 72.50 and 74.20%, and the specificity 76.70%, 73.30%, 76.70% and 81.70%, respectively. Parallel test of the four indicators had significantly boosted the sensitivity, yet brought down the specificity. Contrarily, series test of the four indicators contributed to increased specificity, yet to decreased sensitivity. The thickness of endometrium was positively correlated with levels of ADAM12-S, CA125 and β -HCG ($P < 0.05$). **Conclusion:** ADAM12-S, CA125 and β -HCG levels and endometrial thickness can be used as an effective index for clinical diagnosis of ectopic pregnancy, yet combined test of the four indicators can significantly improve the diagnostic rate, and be of great value in guiding following clinical treatment of this disorder.

【Key words】ADAM12-S; CA125; β -HCG; endometrial thickness; ectopic pregnancy

异位妊娠主要是指受精卵在育龄妇女的输卵管、腹腔、卵巢以及阔韧带等子宫体腔以外的部位进行着床的一种常见妇产科急性病症。近年来,随着人们生活节奏加快,社会竞争日益激烈,育龄妇女的

压力越来越大,异位妊娠的发病率呈直线增长趋势,约占全部妊娠的 2%^[1],严重威胁妇女的健康,影响患者的生殖功能,若未及时采取针对性措施干预,可导致大出血,甚至死亡。所以,早期诊断异位妊娠,

收稿日期: 2017-10-13

作者简介: 王 冰(1980-),女,主治医师,(电话)13307685660,(电子信箱)13307685660@189.cn。

并及时实施治疗对降低异位妊娠患者的病死率,提高以后的受孕率显得尤为重要^[2]。现阶段,短链解整合素-金属蛋白酶 12(ADAM12-S)、血清癌抗原(CA125)、血清β-绒毛膜促性腺激素(β-HCG)及子宫内膜厚度等指标在早期异位妊娠诊断中的作用受到了临床的广泛认可,但综合考虑几种因素的研究较少。为提高诊断准确率,我院将上述四项指标进行综合分析,取得了满意的效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集我院 2015 年 5 月~2017 年 6 月收治的已确诊的 60 例早期异位妊娠患者作为观察组,另收集我院同期行健康检查的正常宫内妊娠妇女 60 例作为对照组。纳入标准:①孕 5~7 周;②既往无习惯性流产史者;③无家族性遗传性疾病史者;④无化学物质及放射线接触史者。排除标准:①合并宫颈机能不全者;②合并其他严重脏器功能障碍者;③合并卵巢肿瘤者;④多胎妊娠或通过辅助生育技术妊娠者。本研究经过我院医学伦理会批准同意,所有研究对象均自愿参加并签署知情同意书。两组研究对象基线资料对比差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,详见表 1。

1.2 方法 两组观察对象入院后均详细询问病史,行体格检查、阴道超声检查,主要检查子宫大小、宫腔及附件区情况、子宫内膜厚度及盆腔有无液性暗区。采用干燥管抽取静脉血 2 mL,化学发光法测定 ADAM12-S、CA125、β-HCG 等指标。试剂由上海酶联生物科技有限公司提供,检测过程严格按照操作说明进行。每日监测观察对象的生命体征,同时多关注其主诉,所有对象均跟踪至妊娠结局,详细建立

患者病例资料库。

表 1 两组患者基线资料对比($n = 60, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | 年龄/岁 | 孕周/周 | 产次/次 | BMI/(kg/m ²) |
|----------|--------------|-------------|-------------|--------------------------|
| 观察组 | 28.10 ± 5.12 | 5.83 ± 1.04 | 1.65 ± 0.49 | 23.91 ± 3.52 |
| 对照组 | 28.07 ± 5.10 | 5.70 ± 0.30 | 1.58 ± 0.36 | 23.40 ± 3.31 |
| <i>t</i> | 0.0322 | 0.9303* | 0.8918* | 0.8176 |
| <i>P</i> | 0.9744 | 0.3560 | 0.3761 | 0.4152 |

* 为 *t* 检验。

1.3 统计学分析 使用 SPSS 19.0 统计学软件分析,计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,当数据服从正态分布且方差齐时,组间比较用 *t* 检验,方差不齐时,组间比较用 *t'* 检验;计数资料组间比较用 χ^2 检验;采用 ROC 曲线分析各项指标诊断异位妊娠的最佳截断值,各指标截断值和四项指标联合检测的灵敏度与特异度;采用 Pearson 相关分析分别分析两组子宫内膜厚度与 ADAM12-S、CA125 及 β-HCG 水平的相关性, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床症状及体征对比 观察组阴道出血、宫颈举痛、腹部压痛以及附件区压痛等发生率高于对照组($P < 0.05$);子宫增大发生率低于对照组($P < 0.05$),两组腹痛发生率比较差异无统计学意义,见表 2。

2.2 两组患者实验室及阴道超声检查结果对比 观察组患者血清 ADAM12-S、CA125、β-HCG 水平及子宫内膜厚度均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 2 两组患者临床症状及体征对比 [$n(\%)$]

| 组别 | <i>n</i> | 症状 | | 体征 | | | |
|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | | 阴道出血 | 腹痛 | 子宫增大 | 宫颈举痛 | 腹部压痛 | 附件区压痛 |
| 观察组 | 60 | 34(56.67) | 32(53.33) | 45(75.00) | 19(31.67) | 21(35.00) | 20(33.33) |
| 对照组 | 60 | 15(25.00) | 31(51.67) | 54(90.00) | 3(5.00) | 6(10.00) | 3(5.00) |
| χ^2 | | 12.4519 | 0.0334 | 4.6753 | 14.2486 | 10.7527 | 15.5446 |
| <i>P</i> | | 0.0004 | 0.8550 | 0.0306 | 0.0002 | 0.0010 | 0.0001 |

表 3 两组患者实验室及阴道超声检查结果对比($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | ADAM12-S/(μg/L) | CA125/(IU/mL) | β-HCG/(IU/L) | 子宫内膜厚度/mm |
|-----------|----------|-----------------|---------------|-------------------|--------------|
| 观察组 | 60 | 2.72 ± 0.20 | 23.40 ± 8.69 | 1098.80 ± 520.00 | 6.41 ± 2.40 |
| 对照组 | 60 | 18.67 ± 0.91 | 73.12 ± 12.60 | 4185.00 ± 2658.10 | 10.57 ± 3.47 |
| <i>t'</i> | | 132.6024 | 25.1619 | 8.8262 | 7.6374 |
| <i>P</i> | | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 |

2.3 四项指标灵敏度、特异度及临界值测定结果
ADAM12-S、CA125、 β -HCG 及子宫内膜厚度的灵敏度分别为 78.30%、75.00%、72.50%、74.20%；特异度分别为 76.70%、73.30%、76.70%、81.70%。四项并联灵敏度提高,但特异度降低;四项串联特异度提高,但灵敏度降低,见表 4。

表 4 四项指标灵敏度、特异度及临界值测定结果

| | 灵敏度/% | 特异度/% | 临界值 |
|--------------|-------|-------|-----------------|
| ADAM12-S | 78.30 | 76.70 | 17.74 μ g/L |
| CA125 | 75.00 | 73.30 | 32.80 IU/mL |
| β -HCG | 72.50 | 76.70 | 1658.20 IU/L |
| 子宫内膜厚度 | 74.20 | 81.70 | 8.46 mm |
| 四项联合(并联) | 88.30 | 53.30 | - |
| 四项联合(串联) | 61.70 | 93.30 | - |

2.4 子宫内膜厚度与 ADAM12-S、CA125 及 β -HCG 水平的相关性分析 子宫内膜厚度与 ADAM12-S、CA125 及 β -HCG 水平均呈正相关($P < 0.05$),见表 5。

表 5 子宫内膜厚度与 ADAM12-S、CA125 及 β -HCG 水平的相关性分析

| 指标 | 观察组 | |
|--------------|-------|--------|
| | r | P |
| ADAM12-S | 0.836 | 0.0081 |
| CA125 | 0.827 | 0.0080 |
| β -HCG | 0.904 | 0.0072 |

3 讨论

异位妊娠属于妇产科常见急腹症,可能引发流产,并诱发输卵管破裂及大出血。相关数据^[3]显示,由异位妊娠引发的大出血所致的死亡人数约占孕早期死亡总数的 9%。早期临床上通常给予查体进行诊断,但单纯根据临床查体无法对异位妊娠进行有效确诊,在临床实际中,有 30% 左右的异位妊娠患者无阴道出血表现,只有约 10% 的异位妊娠患者可触及到子宫附件区有包块。此外,还有约 10% 的异位妊娠患者在妇科检查过程中未见任何异常现象。因此,寻求一种有效的方式提高诊断符合率,及早确诊、及时采取针对性措施干预以确保患者的生命安全尤为重要。超声检查联合实验室生化指标检查成为现阶段临床研究的热点。

ADAM12-S 为新近发现的具有重大诊断价值的一种妊娠标志物,其在胎盘生长发育过程中发挥着重要作用。尹爱华等^[4]研究显示,ADAM12-S 与染色体异常、宫内生长迟缓及先兆子痫等胎儿发育异

常有关。程锦梅等^[5]研究发现,随着孕周的增加,ADAM12-S 水平出现明显升高。本研究中,观察组的 ADAM12-S 水平低于对照组($P < 0.05$),与上述研究结果一致。但现阶段尚无法明确其影响机制,通常认为与异位妊娠患者绒毛组织发育不良,导致滋养细胞分泌的 ADAM12-S 水平含量减少有关^[6-7]。CA125 属于一种肿瘤抗原,同时也是卵巢癌最敏感的标记物之一,其在胚胎绒毛、蜕膜及羊水等部位的含量均较高。刘金花等^[8]研究显示,处于妊娠早期或产后短期内阶段,阴道流血或者即将发生自然流产的患者,其血清 CA125 水平均会显著上调,结果提示,CA125 的主要来源可能为蜕膜细胞破坏,蜕膜细胞与滋养细胞分离。郭艳巍等^[9]研究证实,CA125 在健康妊娠者与宫外孕患者的水平差异与不同数量的滋养层细胞对周围组织的侵入程度有关,宫外孕患者,特别是输卵管妊娠患者的滋养层细胞因缺乏宫内健康妊娠所需要的良好生长发育环境,导致滋养层细胞增生受到一定程度的限制,进而导致其对输卵管上皮的侵入能力下降,因而在血清中的浓度显著降低。本研究中观察组的 CA125 水平低于对照组($P < 0.05$),与上述研究结果相似。 β -HCG 又被临床称为“妊娠激素”,是胎盘分泌的一种体内主要糖蛋白激素。与正常妊娠相同,异位妊娠需合体滋养细胞分泌维持黄体生长所需的 β -HCG,并促进甾醇激素分泌使子宫增大变软,并发生子宫内膜蜕膜反应。然而,异位妊娠的受精卵并非种植于子宫内膜上,而是输卵管上,由于输卵管管腔狭窄,肌层薄,加上缺乏黏膜下组织,导致合体滋养细胞分泌十分少,甚至有部分坏死的现象出现,因而造成血清中的 β -HCG 水平显著下降。本研究中观察组的 β -HCG 水平低于对照组($P < 0.05$)。研究结果显示,血清中的 β -HCG 含量可作为早期异位妊娠的一项重要诊断依据。随着超声诊断技术的进步,其在异位妊娠早期诊断中发挥着愈加重要的作用。宫内妊娠早期,在性激素如孕激素、HCG 等的刺激下,子宫内膜的厚度将出现显著增加;而一旦出现异位妊娠,此时胚胎着床于宫外组织,由于缺乏完整蜕膜,导致绒毛组织发育不良,血清 β -HCG 分泌水平将明显减少,引发黄体萎缩,进而诱发孕激素分泌不足,致使子宫内膜因缺乏性激素营养支持而存在厚度增加不明显的症状。本研究中观察组的子宫内膜厚度小于对照组($P < 0.05$)。研究结果提示,子宫内膜厚度可作为早期异位妊娠的一项重要诊断依据。上述结果共同表明,ADAM12-S、CA125、 β -HCG 水平及子宫内膜厚度均能够作为早期诊断异

位妊娠的重要指标。但若采用单项检测具有局限性,且存在将异常宫内妊娠误诊为异位妊娠的风险。由表4可见,四项并联灵敏度提高,但特异度降低;而四项串联特异度提高,灵敏度则降低。结果显示,四项指标诊断的准确度各不相同,在诊断中可根据各指标的特性联合应用。

综上所述,ADAM12-S、CA125、β-HCG及子宫内膜厚度诊断的灵敏度及特异度各不相同,在今后的临床诊断中,可将上述四项指标联合检测,以提升诊断符合率。

【参考文献】

[1] BOTTIN P,GNISCI A,CROCHET P,et al. Prognostic value of early hCG changes after methotrexate injection for ectopic pregnancy [J]. *Gynecologie, obstetrique; fertilit*,2014,42(1):3-7.
 [2] 孟亚萍,鲍正娟. 血清β-hCG、CK联合子宫内膜厚度对早期异位妊娠的鉴别诊断价值[J]. *医学研究杂志*,2016,45(12):147-149.
 [3] BUTLER SA,ABBAN TKA,BORRELLI PTA,et al. Single point

biochemical measurement algorithm for early diagnosis of ectopic pregnancy [J]. *Clinical Biochemistry*,2013,46(13/14):1257-1263.
 [4] 尹爱华,杨洁霞,曾玉坤,等. 妊娠早期孕妇血清中ADAM12-S水平与异位妊娠的相关性研究[J]. *实用妇产科杂志*,2012,28(6):501-503.
 [5] 程锦梅,田祥学,饶永红,等. 解整合素-金属蛋白酶12-S在孕早期异位妊娠诊断中的价值[J]. *中国生化药物杂志*,2014,34(7):161-163.
 [6] 傅珂,张玲,张连英,等. 血清解整合素-金属蛋白酶12-S在异位妊娠早期诊断中的价值探讨[J]. *中国妇幼保健*,2015,30(5):673-675.
 [7] 张宣东,张华,蒋莉,等. 血清解整合素-金属蛋白酶12-S在异位妊娠早期诊断中的价值探讨[J]. *临床和实验医学杂志*,2015,14(9):710-712.
 [8] 刘金花,徐吟亚. 血清CA125、CK-MB比率(CK-MB/CK)、β-HCG及孕酮在早期异位妊娠中的诊断价值[J]. *国际检验医学杂志*,2012,33(3):285-286.
 [9] 郭艳巍,高立生,刘新伟,等. 血清标记物CA125妊娠相关蛋白-A在异位妊娠早期诊断中的意义对比研究[J]. *河北医学*,2013,19(3):334-337.

(上接第172页)

综上所述,对于CSDH患者,因其好发于老年人,预防血肿术后复发已成为治疗关键,术前详细影像学及临床评估及制定合适治疗策略,术中操作仔细,术后严密观察,对降低血肿复发率,改善患者预后具有重要意义。

【参考文献】

[1] FALKO S,FRANZ L,PEDRO D,et al. Risk factors for reoperation after initial burr hole trephination in chronic subdural hematomas [J]. *Clinical Neurology & Neurosurgery*,2015,138:66-71.
 [2] KUWABARA M,SADATOMO T,YUKI K,et al. The Effect of Irrigation Solutions on Recurrence of Chronic Subdural Hematoma: A Consecutive Cohort Study of 234 Patients [J]. *Neurologia medico-chirurgica*,2017,57(5):210.
 [3] JEONG SI,SI OK,YU SW,et al. Clinical Analysis of Risk Factors for Recurrence in Patients with Chronic Subdural Hematoma Undergoing Burr Hole Trephination [J]. *Korean Journal of Neurotrauma*,2014,10(1):15-21.
 [4] HAN MH,RYU JI,KIM CH,et al. Predictive factors for recurrence and clinical outcomes in patients with chronic subdural hematoma

[J]. *Journal of Neurosurgery*,2017,127(5):1117-1125.
 [5] KONG WK,KIM BC,CHO KT,et al. Factors Affecting Postoperative Recurrence of Chronic Subdural Hematoma [J]. *Korean Journal of Neurotrauma*,2012,8(2):122.
 [6] TOKMAK M,IPLIKCIOGLU AC,BEK S,et al. The role of exudation in chronic subdural hematomas [J]. *Journal of Neurosurgery*,2007,107(2):290-295.
 [7] OHBA S,KINOSHITA Y,NAKAGAWA T,et al. The risk factors for recurrence of chronic subdural hematoma [J]. *Neurosurgical Review*,2013,36(1):145-150.
 [8] KIM J,MOON J,KIM T,et al. Risk Factor Analysis for the Recurrence of Chronic Subdural Hematoma: A Review of 368 Consecutive Surgical Cases [J]. *Korean Journal of Neurotrauma*,2015,11(2):63-69.
 [9] 段军伟,唐晓平,王远传,等. 高压氧对慢性硬膜下血肿术后脑复张的影响[J]. *中华神经外科杂志*,2010,26(9):829-831.
 [10] 杨学旺,陈淳,刘永辉,等. 高压氧治疗慢性硬膜下血肿临床分析[J]. *中国实用医药*,2010,5(21):94-95.
 [11] GUILFOYLE MR,HUTCHINSON PJA,SANTARIUS T. Improved long-term survival with subdural drains following evacuation of chronic subdural haematoma [J]. *Acta Neurochirurgica*,2017,159(5):903-905.