

冻融胚胎移植后第 14 天血清 β -hCG 与不良妊娠结局的关系

刘杰杰^{1,2} 郭培培¹ 魏兆莲¹

摘要 目的 探讨冻融胚胎移植后第 14 天血清 β 人绒毛膜促性腺激素(β -hCG)水平与不良妊娠结局之间的关系。方法 回顾性分析行冻融胚胎移植 1 331 例单胎妊娠孕妇的临床资料,受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析胚胎移植后第 14 天血清 β -hCG 与妊娠结局的相关性;并根据血清 β -hCG 水平将继续妊娠孕妇按四分位法分为:低 β -hCG 组, β -hCG \leq 1 514 mIU/ml;正常 β -hCG 组, $1 514 < \beta$ -hCG \leq 2 338 mIU/ml;正常稍高 β -hCG 组, $2 338 < \beta$ -hCG \leq 3 319 mIU/ml;高 β -hCG 组, β -hCG $>$ 3 319 mIU/ml。记录和比较各组的妊娠结局。结果 血清 β -hCG 预测生化妊娠/临床妊娠的界值为 557.355 mIU/ml,ROC 曲线下面积(AUC)为 0.987,敏感度为 0.926,特异度为 0.981;预测早孕不良妊娠/持续妊娠界值为 2 200 mIU/ml,AUC 为 0.604,敏感度为 0.545,特异度为 0.646。随血清 β -hCG 值的升高,妊娠期高血压疾病及低出生体质量儿的发生率逐渐降低,胎儿平均出生体质量则逐渐增加($P < 0.05$)。经两两比较,低 β -hCG 组与正常稍高 β -hCG 组、高 β -hCG 组比较差异均有统计学意义($P < 0.008 3$)。结论 冻融胚胎移植后第 14 天血清 β -hCG 水平对妊娠早期生化妊娠/临床妊娠具有高度预测价值,并与妊娠中晚期妊娠期高血压疾病及低出生体质量儿的发生率有关。

关键词 胚胎解冻移植; β 人绒毛膜促性腺激素; 不良妊娠结局

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2019)11-1790-05
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.11.026

β 人绒毛膜促性腺激素(beta human chorionic gonadotropin, β -hCG)是胚胎滋养层合体细胞分泌的一种糖蛋白激素,也是胚胎或胎儿释放到母体的第一个激素信号,贯穿整个妊娠过程。有文献^[1-2]报道,早孕期 β -hCG 值与妊娠早期不良妊娠结局及妊

娠中、晚期小于孕龄儿、早产、妊娠期高血压疾病、胎膜早破等不良妊娠结局相关。该研究通过分析冻融胚胎移植后第 14 天血清 β -hCG 水平与妊娠早、中、晚期妊娠结局的关系,旨在探讨胚胎移植后孕早期血清 β -hCG 水平与冻融周期胚胎移植不良妊娠结局的相关性。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选择 2017 年 1 月~2018 年 1 月在安徽医科大学第一附属医院妇产科生殖中心行冻融胚胎移植 1 331 例单胎妊娠孕妇作为研究对象。纳入标准:①因输卵管因素、排卵障碍、子宫内膜异位症、男方不育、不明原因不孕等行体外受精的不孕女性;②行冻融胚胎移植周期;③移植后第 14 天在本中心查血清 β -hCG $>$ 10 mIU/ml。排除标准:①超声证实多胎妊娠或多胎妊娠自然减为单胎者;②随访资料不全或失访者(失访率 0.4%)。

1.2 研究方法

1.2.1 内膜准备方案 ①自然周期:阴道超声监测排卵,排卵日后第 5 天行冻融胚胎移植,地屈孕酮 10 mg \times 2 次/日进行黄体支持;②人工周期:月经周期第 3 天开始给予补佳乐或芬吗通促进内膜生长,根据内膜情况调整药物剂量,内膜厚度达到 8~12 mm 时,给予黄体酮 60 mg/日肌注转化内膜,5 d 后行胚胎移植,继续黄体支持治疗。

1.2.2 血清 β -hCG 测定 胚胎移植后第 14 天抽取患者外周静脉血,采用化学发光法检测并记录 β -hCG 值[美国贝克曼公司,DXI800,Access Total β -hCG(5th IS)检验试剂盒]。

1.2.3 妊娠结局随访 由本中心专人负责定期电话随访所有成功妊娠患者至妊娠结束(包括分娩日期、分娩孕周、妊娠合并症和并发症、胎儿性别和体质量等),并记录完整随访资料。

1.2.4 妊娠结局及分组 孕早期妊娠结局分为生化妊娠和临床妊娠,其中临床妊娠包括持续妊娠、早期流产和异位妊娠(早期流产和异位妊娠属不良妊娠结局)。

2019-07-10 接收

基金项目:安徽省自然科学基金(编号:1708085MH214)

作者单位:¹安徽医科大学第一附属医院妇产科生殖中心,合肥 230022

²阜阳市人民医院妇产科,阜阳 236000

作者简介:刘杰杰,女,硕士研究生;

魏兆莲,女,教授,主任医师,博士生导师,责任作者,

Email: weizhaolian_1@126.com

表1 FET 14 d β -hCG 水平与早期妊娠结局[n(%)]

β -hCG(mIU/ml)	生化妊娠	临床妊娠	持续妊娠	不良妊娠
≤ 100	61/66(92. 42)	5/66(7. 58)	0	5/5(100. 00)
101 ~ 200	16/24(66. 67)	8/24(33. 33)	4/8(50. 00)	4/8(50. 00)
201 ~ 300	12/34(35. 29)	22/34(64. 71)	15/22(68. 18)	7/22(31. 82)
301 ~ 400	6/28(21. 43)	22/28(78. 57)	10/22(45. 45)	12/22(54. 54)
401 ~ 500	5/29(17. 24)	24/29(82. 76)	14/24(58. 33)	10/24(41. 67)
501 ~ 600	4/24(16. 67)	20/24(83. 33)	11/20(55. 00)	9/20(45. 00)
601 ~ 700	2/33(6. 06)	31/33(93. 94)	21/31(67. 74)	10/31(32. 26)
701 ~ 800	0	18/18(100. 00)	12/18(66. 67)	6/18(33. 33)
801 ~ 1 000	0	16/16(100. 00)	9/16(56. 25)	7/16(43. 75)
1 001 ~ 2 000	0	367/367(100. 00)	278/367(75. 75)	89/367(24. 25)
2 001 ~ 3 000	0	317/317(100. 00)	259/317(81. 70)	58/317(18. 30)
3 001 ~ 4 000	0	192/192(100. 00)	164/192(85. 42)	28/192(14. 58)
$> 4 000$	0	183/183(100. 00)	145/183(79. 23)	38/183(20. 77)

判定标准如下:生化妊娠为血清 β -hCG > 10 mIU/ml,但超声检查未见孕囊(包括宫内和宫外)者;临床妊娠为血清 β -hCG 阳性且超声检查发现孕囊者;早期流产为血清 β -hCG 阳性且超声提示有孕囊,但未及原始心管搏动或有搏动但于12周内胚停和自然流产者;异位妊娠为超声或手术和病理证实孕囊位于子宫外者。妊娠中晚期结局包括晚期流产、早产、足月产、胎膜早破、妊娠期糖尿病(GDM)、胎盘早剥、前置胎盘、妊娠合并甲减、产后出血、羊水过少、低出生体质量儿及巨大儿发生率,其中过期产仅有1例。

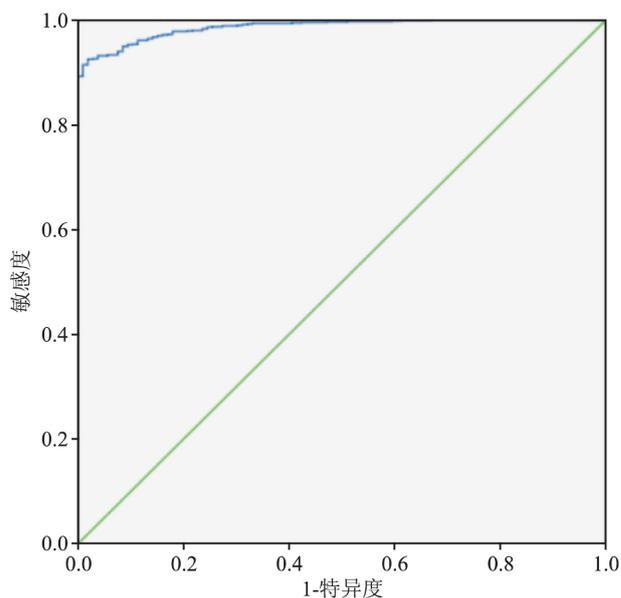
1.3 统计学处理 采用 SPSS 20 软件进行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较用方差分析,两两比较用 LSD(L) 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义;计数资料采用百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验,两两比较采用多重卡方检验;并做 Bonferroni 校正,校正后 $P' = 0.0083$, $P < 0.0083$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 β -hCG 水平与早期妊娠结局的关系 符合纳入标准的孕妇共1 331人,由表1可见,随血清 β -hCG 水平的增加,临床妊娠率从7.58%逐渐增加至100%,生化妊娠率则由92.42%降至0%,间经趋势卡方检验,两者线性和线性组合值为108.893($P < 0.001$);同时持续妊娠率从0%上升至79.23%,早期不良妊娠率从100%降至20.77%,间经趋势卡方检验,两者线性和线性组合值为42.351($P < 0.001$);表明随血清 β -hCG 值的增加,临床妊娠率和持续妊娠率逐渐增加,生化妊娠率和不良妊娠率

逐渐降低。

由 ROC 曲线可见(图1、2),血清 β -hCG 预测生化妊娠/临床妊娠的临界值为557.355 mIU/ml,ROC 曲线下面积(AUC)为0.987,敏感度为0.926,特异度为0.981;预测不良妊娠/持续妊娠临界值为2 200 mIU/ml, AUC 为0.604,敏感度为0.545,特异度为0.646。

图1 β -hCG 水平与生化妊娠/临床妊娠的 ROC 曲线

2.2 β -hCG 水平与妊娠中晚期结局的关系 随访至妊娠中、晚期的继续妊娠孕妇共951例,按统计学的四分位法分为低 β -hCG 组, β -hCG $\leq 1 514$ mIU/ml;正常 β -hCG 组, $1 514 < \beta$ -hCG $\leq 2 338$ mIU/ml;正常稍高 β -hCG 组, $2 338 < \beta$ -hCG $\leq 3 319$ mIU/ml;高 β -hCG 组, β -hCG $> 3 319$ mIU/ml。各组间一般情况差异均无统计学意义,见表2。

表2 各组患者一般情况比较($\bar{x} \pm s$)

一般情况	低 β -hCG 组 (n=237)	正常 β -hCG 组 (n=239)	正常稍高 β -hCG 组 (n=238)	高 β -hCG 组 (n=237)	F/ χ^2 值	P 值
年龄(岁)	30.12 \pm 4.68	30.06 \pm 4.37	30.18 \pm 4.36	29.65 \pm 4.47	0.692	0.557
不孕年限(年)	3.56 \pm 2.67	3.39 \pm 2.51	3.86 \pm 2.81	3.27 \pm 3.07	1.991	0.114
体质量指数(BMI)	22.67 \pm 3.23	22.63 \pm 3.10	22.14 \pm 2.79	22.20 \pm 4.02	1.677	0.170
内膜准备周期					2.169	0.538
自然周期	47	56	55	45		
人工周期	190	183	183	192		

表3 各组妊娠中、晚期临床结局比较[n(%)]

妊娠中晚期结局	低 β -hCG 组 (n=237)	正常 β -hCG 组 (n=239)	正常稍高 β -hCG 组 (n=238)	高 β -hCG 组 (n=237)	F/ χ^2 值	P 值
晚期流产	9(3.80)	10(4.18)	10(4.20)	5(2.11)	2.038	0.564
早产	31(13.08)	19(7.95)	18(7.56)	25(10.55)		
足月产	197(83.12)	210(87.87)	210(88.24)	207(87.34)	5.207	0.157
分娩孕周($\bar{x} \pm s$)	38.24 \pm 1.98	38.57 \pm 1.62	38.61 \pm 1.79	38.62 \pm 2.06	2.075	0.102
胎膜早破	8(3.38)	7(2.93)	5(2.10)	4(1.69)	1.705	0.636
妊娠期糖尿病	11(4.64)	10(4.18)	9(3.78)	7(2.95)	0.976	0.807
妊娠期高血压疾病	26(10.97)*#	14(5.86)	6(2.52)	8(3.36)	19.184	<0.001
其他	7(2.95)	7(2.92)	6(2.52)	4(1.69)	1.011	0.799
胎儿体质量($\bar{x} \pm s$)	3 257.54 \pm 593.89*#	3 386.90 \pm 507.65	3 419.04 \pm 506.44	3 413.31 \pm 597.97	3.813	0.010
低出生体质量儿	16(7.02)*#	8(3.49)	4(1.75)	3(1.29)	14.037	0.003
正常出生体质量儿	190(83.33)	193(84.28)	191(83.78)	197(84.91)	0.827	0.827
巨大儿	22(9.65)	28(12.23)	33(14.47)	32(13.80)	2.939	0.401

胎盘早剥、前置胎盘、妊娠合并甲减、产后出血、羊水过少因为例数少同时划为其他组;与正常稍高 β -hCG 组比较:* $P < 0.008 3$;与高 β -hCG 组比较:# $P < 0.008 3$

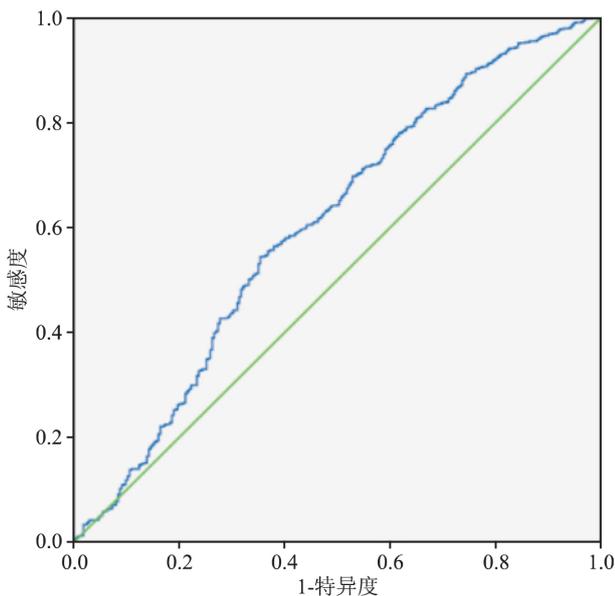


图2 β -hCG 水平与不良妊娠/继续妊娠的 ROC 曲线

由表3可见,随血清 β -hCG 水平的升高,低 β -hCG 组、正常 β -hCG 组、正常稍高 β -hCG 组和高 β -hCG 组的妊娠期高血压疾病的发生率(10.97%、5.86%、2.52%、3.36%)及低出生体质量儿的发生

率(7.02%、3.49%、1.75%、1.29%)逐渐降低,低 β -hCG 组与正常稍高 β -hCG 组、高 β -hCG 组间差异均有统计学意义($P < 0.008 3$),而新生儿平均出生体质量 [(3 257.54 \pm 593.89)、(3 386.90 \pm 507.65)、(3 419.04 \pm 506.44)、(3 413.31 \pm 597.97)]则随血清 β -hCG 水平的升高逐渐增加,低 β -hCG 组与正常稍高 β -hCG 组、高 β -hCG 组间差异有统计学意义($P < 0.008 3$)。各组间晚期流产、早产、足月产、分娩孕周、胎膜早破、妊娠期糖尿病(GDM)、正常出生体质量儿、巨大儿发生率差异均无统计学意义。

3 讨论

3.1 血清 β -hCG 水平对冻融胚胎移植孕早期妊娠结局的预测价值 不孕不育是一个常见的医学和社会问题,患者常不同程度伴有焦虑、抑郁等心理障碍^[3]。辅助生殖技术(ART)在给不孕患者带来了希望的同时,也因临床结局的不确定性加重了患者的焦虑、抑郁等不良情绪,并影响妊娠结局。因此孕早期及时准确地预测妊娠结局不仅可缓解患者的焦

虑、紧张等不安情绪,还可指导医师有选择的加强妊娠期管理,尽早干预和预防可能出现的不良妊娠结局。

β -hCG 是分子量36 700的糖蛋白,亚基羧基端最后24个氨基酸片段为其所特有。受精后6日滋养细胞开始分泌 β -hCG,受精10日可自母体外周血中检出,妊娠10周浓度达高峰,持续10日开始下降,产后2周内消失^[4],血清 β -hCG是预测妊娠和早孕不良妊娠的可靠指标^[5-6]。有文献^[6]报道,血清 β -hCG预测生化妊娠/临床妊娠临界值为213.15 U/L,ROC曲线下面积(AUC)为0.917,敏感度为0.848,特异度为0.906。本研究结果显示:胚胎解冻移植后第14天血清 β -hCG预测生化妊娠/临床妊娠临界值为557.355 mIU/ml,ROC曲线下面积(AUC)为0.987,敏感度为0.926,特异度为0.981;预测不良妊娠/持续妊娠临界值为2 200 mIU/ml, AUC为0.604,敏感度为0.545,特异度为0.646。一般认为,AUC<0.5没有预测价值,0.5≤AUC<0.7具有较低的预测价值,0.7≤AUC<0.9具有中度预测价值,0.9≤AUC<1具有较高的预测价值,AUC=1预测价值最高。本研究结果表明,冻融胚胎移植后14 d血清 β -hCG对生化妊娠/临床妊娠具有高度预测价值,但对不良妊娠/持续妊娠的预测价值有限,血清 β -hCG数值低于557.355 mIU/ml时提示生化妊娠的发生,可充分告知,让患者及家属及时复查,查找原因。若为黄体功能不全,及时正确的给予黄体支持,免疫因素引起的生化妊娠可行免疫治疗,精神过度紧张的要给予心理疏导等。值得注意的是,即使血清 β -hCG大于557.355 mIU/ml,甚至高于2 200 mIU/ml,仍有少数病例发生不良妊娠。

3.2 胚胎移植后第14天血清 β -hCG对中、晚期妊娠结局的预测价值 有文献显示,孕早期血清 β -hCG水平对妊娠期高血压疾病有预测价值^[7-8],两者呈正相关;且早孕期(11~13⁺⁶周)血清 β -hCG水平与小于孕龄儿(SGA)及胎儿出生体质量相关^[9-11],但上述文献血清 β -hCG检测最早在孕10周。本研究选择冻融胚胎移植后14 d行血清 β -hCG检测,判断是否妊娠并探讨其与妊娠结局的相关性,可以更早地预测冻融胚胎移植的临床结局,结果显示,血清 β -hCG水平越低,妊娠期高血压疾病发生率越高;随着血清 β -hCG值的升高,低出生体质量儿的发生率逐渐降低。血清 β -hCG值较低时,

低出生体质量儿的发生更高,低 β -hCG组与正常稍高 β -hCG组、高 β -hCG组间差异均有统计学意义($P<0.0083$),并且随血清 β -hCG的升高,新生儿平均出生体质量逐渐升高,低血清 β -hCG组胎儿体质量最低,差异有统计学意义($P<0.0083$),与Sirikunalai et al^[9]和Barjaktarovic et al^[10]的结论一致,但与Cignini et al^[11]的结论不一致。孕早期胎盘形成阶段低水平 β -hCG患者可能存在于子宫螺旋动脉重铸及滋养细胞数量不足,更容易发生血管内皮损伤和妊娠期高血压疾病。同时,孕早期滋养细胞数量不足、胎盘功能相对低下时,胎儿血供不足,更容易导致胎儿体质量减少和低出生体质量儿的发生率增高。而伴随着滋养细胞数量的增多和血清 β -hCG水平的增高,胎儿血供增加,胎儿体质量亦明显增加。因此,临床对孕早期血清 β -hCG值偏低的孕妇应警惕妊娠期高血压疾病和低出生体质量儿的发生,加强孕期监护,尽早干预,以改善母婴预后。

本研究结果同时显示,孕早期 β -hCG水平与晚期流产、早产、胎膜早破、妊娠期糖尿病、巨大儿发生率等其他妊娠并发症间并无相关性,其结论尚需扩大样本量进一步验证。

综上,冻融胚胎移植后第14天血清 β -hCG水平对生化妊娠/临床妊娠及部分中晚期妊娠结局具有高度预测价值,当血清 β -hCG较低时应警惕孕晚期妊娠期高血压疾病及低出生体质量儿的发生,尽早进行孕期干预,以改善妊娠结局。

参考文献

- [1] 苑丽华,孙振高,肖继梅,等.冻融胚胎移植后早期血 β -hCG值与妊娠结局的关系[J].中国现代医学杂志,2018,28(32):57-61.
- [2] Kirkegaard I, Henriksen T B, Uldbjerg N. Early fetal growth, PAPP-A and free β -hCG in relation to risk of delivering a small-for-gestational age infant[J]. Ultrasound Obstet Gynecol 2015, 37(3):341-7.
- [3] Schweuger U, Wischmann T, Strowitzki T. Mental disorders and female infertility[J]. Nervenarzt 2012, 83(11):1442-7.
- [4] 谢幸,孔北华,段涛.妇产科学[M].9版.北京:人民卫生出版社,2018:35.
- [5] Sung N, Kwak-Kim J, Koo H S, et al. Serum hCG- β levels of postovulatory day 12 and 14 with the sequential application of hCG- β fold change significantly increased predictability of pregnancy outcome after IVF-ET cycle[J]. J Assist Reprod Genet 2016, 33(9):1185.
- [6] 王增艳,祝文晶,张丹,等.胚胎移植后血 β -hCG值预示孕

- 早期妊娠结局的价值[J]. 生殖医学杂志 2016 25(9) : 776 - 81.
- [7] 胡晓婷, 苏园园, 陈宏霞, 等. 妊娠期高血压疾病胎儿纤维连接蛋白及人绒毛膜促性腺激素的定量变化[J]. 中国实用妇科与产科杂志 2012 28(1) : 47 - 9.
- [8] 赵 云, 邹 丽, 李 剑, 等. 妊娠期高血压疾病母体血清及胎盘组织中 hcg 的表达[J]. 中国妇幼保健 2008 23(2) : 251 - 4.
- [9] Sirikunlai P, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, et al. Associations between maternal serum free beta human chorionic gonadotropin (β -hCG) levels and adverse pregnancy outcomes [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2016, 36(2) : 178 - 82.
- [10] Barjaktarovic M, Korevaar T I, Jaddoe V W, et al. Human chorionic gonadotropin (hCG) concentrations during the late first trimester are associated with fetal growth in a fetal sex-specific manner [J]. *Eur J Epidemiol*, 2017, 32(2) : 135 - 44.
- [11] Cignini P, Savasta L M, Gulino F A, et al. Predictive value of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and free beta-hCG on fetal growth restriction: results of a prospective study [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2016, 293(6) : 1227 - 33.

Relationship between serum β - hCG and adverse pregnancy outcomes on day 14 after freeze - thawed embryo transfer

Liu Jiejie^{1, 2}, Guo Peipei¹, Wei Zhaolian¹

(¹Reproductive Medicine Center, Dept of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022; ²Dept of Obstetrics and Gynecology, Fuyang People's Hospital, Fuyang 236000)

Abstract Objective To investigate the association between serum level of beta human chorionic gonadotropin (β -hCG) and adverse pregnancy outcomes on day 14 after frozen-thawed embryo transfer. **Methods** The clinical data of 1 331 patients who were confirmed to be singleton pregnancy after frozen-thawed embryo transfer in the reproductive center of Obstetrics and Gynecology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University from January 2017 to January 2018 were retrospectively analyzed. The receiver operating characteristic curve (ROC curve) was used to analyze the correlation between serum level of β -hCG on day 14 after embryo transfer and pregnancy outcomes; According to the serum level of β -hCG, the pregnant women who continued to be pregnant were divided into the low β -hCG group, β -hCG \leq 1 514 mIU/ml; normal β -hCG group, 1 514 < β -hCG \leq 2 338 mIU/ml; normal, slightly higher β -hCG group, 2 338 < β -hCG \leq 3 319 mIU/ml and high β -hCG group, β -hCG > 3 319 mIU/ml. The pregnancy outcomes of each group were recorded and compared. **Results** The serum β -hCG cut-off value of clinical pregnancy was 557.355 mIU/ml, the ROC area (AUC) was 0.987, the sensitivity was 0.926, and the specificity was 0.981. The serum β -hCG cut-off value of continuous pregnancy was 2 200 mIU/ml, the AUC was 0.604, the sensitivity was 0.545 and the specificity was 0.646. With the increase of serum β -hCG, the incidence of hypertensive disorder and low birth weight infants gradually decreased, and the average birth weight of infants gradually increased ($P < 0.05$). After comparing with each other, there were statistically significant differences between the low β -hCG group and normal, slightly higher β -hCG group and the high β -hCG group ($P < 0.0083$). **Conclusion** The serum level of β -hCG on day 14 after embryo transfer has high predictive value for early biochemical pregnancy/clinical pregnancy, and low level of serum β -hCG may associate with high incidences of hypertensive disorder complicating pregnancy and low birth weight infants.

Key words frozen-thawed embryo transfer; beta human chorionic gonadotropin; adverse pregnancy outcome