

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.32.010
文章编号: 1005-8982 (2018) 32-0057-05

新进展研究 · 论著

冻融胚胎移植后早期血 HCG 值 与妊娠结局的关系*

苑丽华¹, 孙振高², 肖继梅¹, 撒元红¹, 姜华颖¹

(1. 山东中医药大学, 山东 济南 250011; 2. 山东中医药大学附属医院,
山东 济南 250011)

摘要: 目的 探讨体外受精-冻融周期胚胎移植后 7 和 14 d 单次血人绒毛膜促性腺激素 (HCG) 水平对妊娠结局的预测价值。**方法** 回顾性分析 2016 年 1 月-2017 年 1 月于山东中医药大学附属医院生殖中心行冻融周期胚胎移植后 255 例妊娠患者的临床资料。按妊娠结局分为正常妊娠组 (单胎持续妊娠组、双胎持续妊娠组), 异常妊娠组 (异位妊娠组、单胎停育组)。比较各组移植后 7 和 14 d 血清 HCG 的水平, 并对结果进行比较分析。**结果** 正常妊娠组的 7 和 14 d 血清 HCG 均高于异常妊娠组 ($P < 0.05$); 单胎停育组与单胎持续妊娠组 7 d 血清 HCG 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 单胎停育组 14 d 血清 HCG 低于单胎持续妊娠组 ($P < 0.05$)。 **结论** 移植后 7、14 d 血清 HCG 水平对预测早期妊娠结局都有较好的临床意义, 且 14 d 血清 β -HCG 水平预测价值更高。

关键词: 体外受精-冻融周期胚胎移植; 人绒毛膜促性腺激素; 妊娠结局

中图分类号: R711.6

文献标识码: A

Prediction of pregnant outcomes by serum β -HCG level after frozen-thawed embryo transfer cycle*

Li-hua Yuan¹, Zhen-gao Sun², Ji-mei Xiao¹, Yuan-hong Sa¹, Hua-ying Jiang¹

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250011, China; 2. The Affiliated Hospital, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250011, China)

Abstract: Objective To investigate the value of single serum human chorionic gonadotropin (β -HCG) level on day 7 and 14 after *in vitro* fertilization and frozen-thawed embryo transfer cycle (IVF-FET) in prediction of pregnant outcomes. **Methods** A retrospective analysis was performed on 255 pregnant patients, who were transferred with frozen-thawed embryos in the Reproductive Center of the Affiliated Hospital, Shandong University of Traditional Chinese Medicine between January 2016 and January 2017. According to the outcomes of pregnancy they were divided into a normal pregnancy group (including a single continued pregnancy subgroup and a twins continued pregnancy subgroup), and an abnormal pregnancy group (including an ectopic pregnancy subgroup and a single non-viable pregnancy subgroup). The level of serum β -HCG was analyzed on the 7th and 14th days after transplantation (abbreviated as HCG7d, HCG14d), and the results were analyzed. **Results** The HCG7d and HCG14d of the normal pregnancy group were higher than those of the abnormal pregnancy group ($P < 0.05$). There was no significant difference in HCG7d between the single non-viable pregnancy subgroup and the single continued pregnancy subgroup ($P > 0.05$). The HCG14d of the single non-viable pregnancy subgroup was lower than that of the single continued pregnancy subgroup ($P < 0.05$). **Conclusions** The

收稿日期: 2018-05-27

* 基金项目: 国家自然科学基金 (No: 81373676; 81674018)

[通信作者] 孙振高, E-mail: sunzhengao@163.com; Tel: 13708938621

quantitative determination of serum β -HCG on days 7 and 14 after FET might be of some value in prediction of early pregnant outcomes, and the serum β -HCG on day 14 has higher predictive value.

Keywords: *in vitro* fertilization and frozen-thawed embryo transfer; human chorionic gonadotropin; pregnancy outcome

不孕夫妇在接受辅助生殖技术 (assisted reproductive technology, ART) 治疗的过程中, 多胎妊娠、异位妊娠的发生率较自然妊娠者高, 可能给患者带来严重心理上的焦虑和经济负担, 特别对输卵管因素不孕的患者异位妊娠的风险更大, 因此应密切关注, 以避免进一步损害其生育力。此外胚胎停育也是很常见的一种不良妊娠结局, 成为了生殖领域研究的 1 个热点, 因此, 早期预测妊娠结局在辅助生殖技术助孕的过程中很重要, 可早日采取积极有效的措施最大程度地减小对生育力的损伤。本研究旨在探讨体外受精-冻融周期胚胎移植 (*in vitro* fertilization and frozen thawed embryo transfer, IVF-FET) 后 7 和 14 d 血人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotrophin, HCG) 水平对妊娠结局的早期预测意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月-2017 年 1 月于山东中医药大学附属医院中西医结合生殖与遗传中心行 IVF-FET 患者 255 例。年龄 22 ~ 42 岁, 平均 (30.45 \pm 3.80) 岁; 不孕年限 1 ~ 9 年, 平均 (3.33 \pm 1.81) 年; 体重指数 16.59 ~ 37.64 kg/m², 平均 (23.52 \pm 3.15) kg/m²。纳入标准: ①有完整的随访记录并持续至分娩结束; ②不孕因素为输卵管; ③移植胚胎为 D3 胚胎, 并达可用胚标准。排除标准: ①妊娠中期彩超检查胎儿发育异常而行引产; ②移植后外源性 HCG 给予黄体支持; ③输卵管积水。患者根据妊娠结局分为单胎持续妊娠组 110 例, 双胎持续妊娠组 52 例, 异位妊娠组 21 例, 单胎停育组 72 例。本研究经医院生殖医学伦理委员会批准, 所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 冻融周期准备内膜方案 本中心常采用替代周期准备内膜: 月经期第 2 ~ 4 天开始补佳乐 4 片/d, 共服用 5 d, 后改为 6 片/d, 一直服用。内膜厚度 \geq 8 mm 时加用黄体酮诱导内膜向分泌期转化准备行冻融周期胚胎移植 (frozen-thawed embryo transfer,

FET)。移植后补佳乐及黄体酮继续服用固肾安胎丸进行黄体支持。

1.2.2 血清 HCG 浓度的检测 于移植后 7 和 14 d 上午 8 到 9 点间于本中心抽取静脉血, 离心取血清, 应用化学发光法进行血清 HCG 浓度的测定。

1.2.3 妊娠结局分组标准 移植后 35 d 超声检查见胎心者首先确定为临床妊娠。其次妊娠超过 12 周且超声检查示胎儿发育正常为持续妊娠。妊娠结局又分为正常妊娠和异常妊娠。正常妊娠可根据宫腔内孕囊的个数分为单胎持续妊娠、双胎持续妊娠。异常妊娠分为异位妊娠、单胎停育。异位妊娠为宫内未见孕囊, 宫外见包块或孕囊。参考 2015 年美国超声放射医师学会相关标准, 胚胎停育超声检查须满足以下条件中的任何 1 项: ①头臀长 \geq 7 mm 且无心跳; ②孕囊平均直径 \geq 25 mm 且无胚胎; ③检查出无卵黄囊的孕囊 2 周后不见有心跳; ④检查出有卵黄囊的孕囊 11 d 后仍不见有心跳^[1]。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计学软件, 对于连续性定量资料, 首先采用 Shapiro-Wilk 正态性检验分析其是否服从正态分布, 符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用单因素方差分析; 非正态分布资料以中位数和四分位间距 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示, 采用 Mann-Whitney U 检验, 多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。采用 ROC 曲线分析 7 和 14 d 血清 β -HCG 水平对各妊娠情况的诊断价值, ROC 曲线下面积 (area under curve, AUC) 的统计学意义如下: AUC < 0.5 没有预测价值; 0.5 \leq AUC < 0.7 具有较低的预测价值; 0.7 \leq AUC < 0.9 具有中等预测价值; 0.9 \leq AUC < 1 具有高度预测价值。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般资料比较

各组患者的年龄、不孕年限、体重指数、基

基础卵泡生成素 (basic follicle-stimulating hormone, bFSH)、基础黄体生成素 (basic luteinizing hormone, bLH) 及基础雌二醇 (basic estradiol, bE2) 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见附表。

附表 各组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄 / 岁	不孕年限 / 年	体重指数 / (kg/m^2)	bFSH / (IU/L)	bLH / (IU/L)	bE2 / (pmol/L)
单胎持续妊娠组 ($n=110$)	30.51 \pm 4.04	3.11 \pm 1.74	23.42 \pm 3.25	5.84 \pm 1.72	5.79 \pm 2.39	159.35 \pm 69.45
双胎持续妊娠组 ($n=52$)	29.65 \pm 3.82	3.29 \pm 1.79	23.91 \pm 3.23	5.78 \pm 1.43	6.14 \pm 3.89	146.38 \pm 58.82
异位妊娠组($n=21$)	31.38 \pm 3.23	3.57 \pm 1.91	23.29 \pm 2.40	6.07 \pm 1.79	5.00 \pm 2.23	150.82 \pm 64.67
单胎停育组($n=72$)	30.67 \pm 3.50	3.63 \pm 1.90	23.45 \pm 3.18	5.99 \pm 1.80	5.51 \pm 2.84	136.96 \pm 53.27
<i>F</i> 值	1.271	1.322	0.354	0.261	0.977	1.908
<i>P</i> 值	0.270	0.268	0.786	0.853	0.404	0.129

2.2 正常妊娠组与异常妊娠组 7 和 14 d 血清 HCG 水平比较

正常妊娠组 7 和 14 d 血清 HCG 水平分别为 14.27 (6.51, 22.49) 及 742.55 (476.91, 1249) IU/L, 异常妊娠组分别为 4.95 (2.11, 11.11) 和 253.12 (142.39, 463.58) IU/L, 两组移植后 7 和 14 d 血清 HCG 水平比较, 采用 Mann-Whitney *U* 检验, 差异有统计学意义 ($Z=-6.664$ 和 -10.038 , 均 $P=0.000$), 正常妊娠组高于异常妊娠组。

2.3 各组 7 和 14 d 血清 HCG 水平的比较

单胎持续妊娠组的移植后 7 和 14 d 血清 HCG 水平分别为 9.68 (5.56, 16.56) 及 573.04 (412.89, 785.14) IU/L, 双胎持续妊娠组的移植后 7 和 14 d 血清 HCG 水平分别为 23.69 (15.56, 37.65) 及 1632.28 (996.11, 2035.50) IU/L, 两组移植后 7 和 14 d 血清 HCG 水平比较, 采用 Kruskal-Wallis *H* 检验, 差异有统计学意义 (均 $P=0.000$), 双胎持续妊娠组高于单胎持续妊娠组。异位妊娠组的移植后 7 和 14 d 血清 β -HCG 水平为 1.96 (1.23, 5.80) 及 144.27 (115.23, 210.09) IU/L, 与单胎持续妊娠组移植后 7 和 14 d 血清 β -HCG 水平比较, 采用 Kruskal-Wallis *H* 检验, 差异有统计学意义 (均 $P=0.000$), 异位妊娠组低于单胎持续妊娠组。单胎停育组移植后 7 和 14 d 血清 β -HCG 水平分别为 5.68 (2.57, 13.53) 及 309.55 (189.15, 532.25) IU/L, 与单胎持续妊娠组的移植后 14 d 血清 β -HCG 水平比较, 采用 Kruskal-Wallis *H* 检验, 差异有统计学意义 ($P=0.000$), 单胎停育组低于单胎持续妊娠组。单胎停育组与单胎持续妊娠组的移植后 7 d 血清 β -HCG 水平比较, 采用 Kruskal-Wallis *H* 检验,

差异无统计学意义 ($P=0.055$)。

2.4 单胎持续妊娠组与其他各组的 ROC 曲线分析

2.4.1 双胎持续妊娠组与单胎持续妊娠组的 ROC 曲线分析 双胎持续妊娠组与单胎持续妊娠组的 7 d 血清 HCG 水平截断值为 20.285 IU/L, 敏感性为 69.23%, 特异性为 85.45%, AUC 为 0.828, 具有中等的预测价值。两组 14 d 血清 HCG 水平的截断值为 824.090 IU/L, 敏感性为 94.23%, 特异性为 77.27%, AUC 为 0.934, 具有较高的预测价值。见图 1。

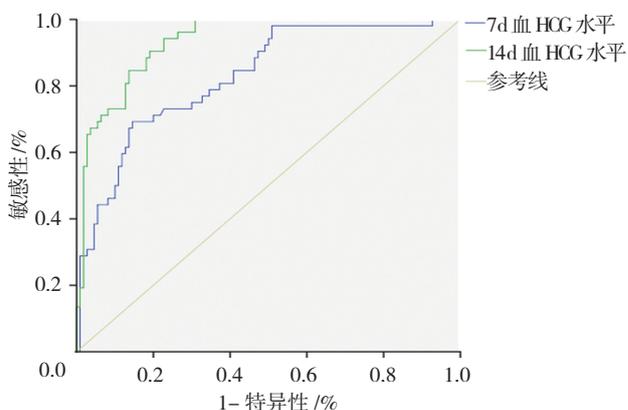


图 1 双胎持续妊娠组与单胎持续妊娠组的 ROC 曲线

2.4.2 异位妊娠组与单胎持续妊娠组的 ROC 曲线分析 异位妊娠组与单胎持续妊娠组的 7 d 血清 HCG 水平截断值为 2.670 IU/L, 敏感性为 66.67%, 特异性为 90.00%, AUC 为 0.825, 具有中等的预测价值。两组 14 d 血清 HCG 水平的截断值为 293.090 IU/L, 敏感性为 95.24%, 特异性为 91.82%, AUC 为 0.978, 具有较高的预测价值。见图 2。

2.4.3 单胎停育组与单胎持续妊娠组的 ROC 曲线分

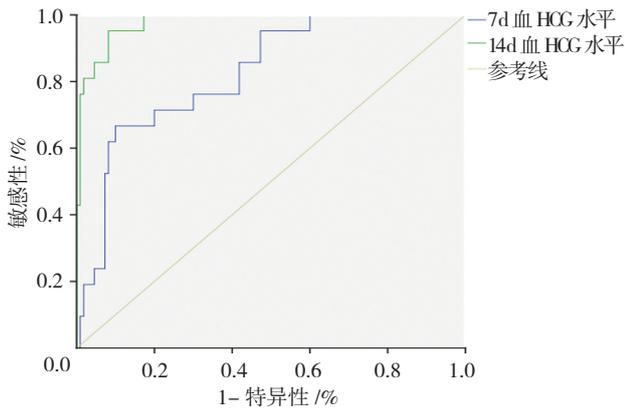


图 2 异位妊娠组与单胎持续妊娠组的 ROC 曲线

析 单胎停育组与单胎持续妊娠组的 7 d 血清 HCG 水平截断值为 5.360 IU/L, 敏感性为 48.61%, 特异性为 78.18%, AUC 为 0.631, 具有较低的预测价值。两组 14 d 血清 HCG 水平的截断值为 322.030 IU/L, 敏感性为 55.56%, 特异性为 90.00%, AUC 为 0.777, 具有较低的预测价值。见图 3。

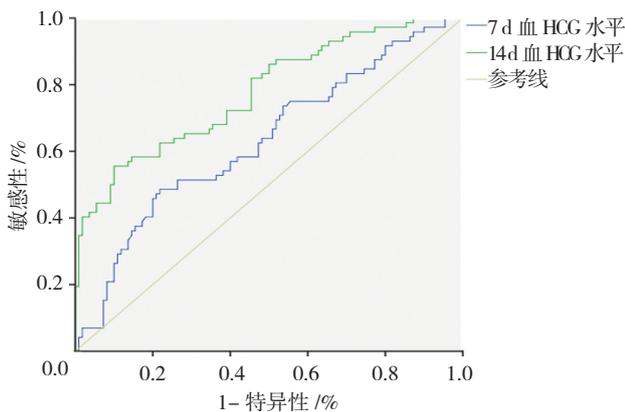


图 3 单胎停育组与单胎持续妊娠组的 ROC 曲线

3 讨论

胚胎植入后, HCG 是母体血液中滋养层增殖的第 1 个可观察的信号, 因此它用于早期检测妊娠, 受精后 6 ~ 7 d 就可以在母体的血清中检测到 HCG, 很多研究已经证实单次测定移植后 12 ~ 18 d 血清 HCG 浓度是早期预测怀孕的可靠指标^[2-5]。有研究显示接受辅助生殖技术助孕的妇女不良妊娠结局的风险增加^[6-7]。

定量血清 HCG 评估预测妊娠结局自 20 世纪 60 年代以来一直盛行。近期国外几项研究发现了妊娠早期血清 HCG 水平与妊娠结局之间有相关性, 然而, 预测妊娠结局最佳的 HCG 阈值水平及可靠性在各项研究之间是不同的, 这种差异可能是研究设计中的差异

所致, 比如血样抽取的时间段和测定血清 HCG 水平的方法等^[8-10]。国内诸多生殖中心大多常规在移植后 14 d 进行血清 HCG 检测。但为更早对妊娠结局有心理预期, 本中心也常规在移植后 7 d 行血清 HCG 水平检测, 因此本研究选取 FET 后 7 和 14 d 的血清 HCG 水平作为分析指标。笔者考虑 HCG 值的诊断价值时, 也考虑了其他因素影响, 因此在选取临床资料时排除了移植后采取外源性 HCG 进行黄体支持的患者和不孕因素为输卵管积水的患者。

王星玮等^[11]发现着床胚胎数影响妊娠早期血清 HCG 水平。妊娠囊越多, 其 HCG 水平就越高。本研究中双胎持续妊娠组的 7 和 14 d 血清 HCG 水平高于单胎持续妊娠组。血清 HCG 分别 > 20.285 和 824.090 IU/L 时, 提示双胎妊娠的可能性较大, 临床上对于高龄产妇和既往有剖宫产史的患者应密切观察, 尽早地采取应对措施。单胎停育组的 14 d 血清 HCG 水平低于单胎持续妊娠组, 当血清 HCG 分别 < 322.030 IU/L 时要警惕胚胎停育的风险, 两组间的 7 d 血清 HCG 水平比较, 差异无统计学意义, 且两者的 ROC 曲线预测价值均较低。滋养细胞的活力可以决定 HCG 的翻倍情况, 因此可以用单次血清 HCG 水平与 HCG 倍增值相结合来预测胚胎停育的可能性, 以及时确定下一步的治疗方案。异位妊娠发生时, 输卵管因肌层菲薄, 血液供应不足, 其体内血清 HCG 水平较宫内妊娠低。本研究发现异位妊娠组的 7 和 14 d 血清 HCG 水平低于单胎持续妊娠组, 且血清 HCG 分别 < 2.670 和 293.090 IU/L 时, 要警惕异位妊娠的可能, 降低风险。

总之, 移植后 7 和 14 d 血清 HCG 水平对妊娠结局均有一定的预测价值, 临床上可以及时地指导下一步的治疗, 并协助早期对异常妊娠及高风险妊娠的患者进行管理与追踪。但本研究有些数据存在敏感性高而特异性低或者特异性高而敏感性低的问题, 可能与本研究中选取的数据较少和患者的个体差异有关。本文只是初步结论, 在未来的试验中将收集更多的数据以进一步求证。

参考文献:

- [1] DOUBILET P M, BENSON C B, BOURNE T, et al. Diagnostic criteria for nonviable pregnancy early in the first trimester[J]. *New England Journal of Medicine*, 2013, 369(15): 1443-1451.
- [2] SUNG N, KWAKKIM 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.
- [3] 王爱利, 刘彬, 关源源. 检测双次血 β -HCG 及其倍数对胚胎移植后妊娠结局的预测价值 [J]. *实用妇产科杂志*, 2012, 28(11): 942-946.
- [4] 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): 776-781.
- [5] 于晓娜, 孙莹璞, 苏迎春, 等. 体外受精 - 胚胎移植后双次血清 β -HCG 对妊娠结局的预测价值 [J]. *现代妇产科进展*, 2008, 17(8): 576-581.
- [6] KIM J H, MI S S, YI G, et al. Serum biomarkers for predicting pregnancy outcome in women undergoing IVF: Human chorionic gonadotropin, progesterone, and inhibin A level at 11 days post-ET[J]. *Clin Exp Med*, 2012, 39(1): 28-32.
- [7] MCCOY T W, NAKAJIMA S T, JR H C B. Age and a single day-14 β -HCG can predict ongoing pregnancy following IVF[J]. *Reprod Biomed Online*, 2009, 19(1): 114-120.
- [8] LAWLER C C, BUDRYS N M, RODGERS A K, et al. Serum beta human chorionic gonadotropin levels can inform outcome counseling after in vitro fertilization[J]. *Fertil Steril*, 2011, 96(2): 505-507.
- [9] KAHYAOGU I, DEMIR B, ERTURK AKSAKAL S, et al. Value of post transfer day 12 beta human chorionic gonadotropin levels for pregnancy outcome prediction of intracytoplasmic sperm injection cycles[J]. *Balk Med J*, 2017, 34(5): 450-457.
- [10] NAREDI N, SINGH S K, SHARMA R. Does first serum beta-human chorionic gonadotropin value prognosticate the early pregnancy outcome in an in-vitro fertilisation cycle[J]. *J Hum Reprod Sci*, 2017, 10(2): 108.
- [11] 王星祎, 孙莹璞, 王芳, 等. 移植胚胎数和着床胚胎数与妊娠早期血清 β -hCG 值的关系 [J]. *生殖与避孕*, 2012, 32(3): 161-165.

(李科 编辑)