

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.06.019
文章编号: 1005-8982(2020)06-0100-05

冻融胚胎移植术后第9和11天 β -HCG水平对单胎妊娠临床结局的预测价值

邱佩嫦¹, 陈彩蓉¹, 陈润强¹, 况玉兰¹, 赵晓英¹, 蓝永乐², 王秋香¹

[广州医科大学附属第六医院(清远市人民医院)1. 生殖中心, 2. 检验中心, 广东 清远 511518]

摘要: 目的 探讨冻融胚胎移植术后第9和11天血清 β -人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)水平对单胎妊娠临床结局的预测价值。**方法** 回顾性分析2012年12月—2018年8月于广州医科大学附属第六医院生殖中心行冻融胚胎移植术并获得单胎妊娠的342例患者的临床资料,按不同的妊娠结局将患者分为异位妊娠组、早期流产组和活产组,比较各组移植后第9和11天血清 β -HCG的差异,绘制ROC曲线计算不同妊娠结局的 β -HCG界值。**结果** 各组移植后第9和11天 β -HCG比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),在冻融胚胎移植周期中,移植后第9天预测单胎宫内妊娠/异位妊娠和单胎活产/非活产的 β -HCG最佳阈值分别为27.5和32.5 IU/L;移植后第11天预测单胎宫内妊娠/异位妊娠和单胎活产/非活产的 β -HCG最佳阈值分别为77.5和119.0 IU/L。**结论** 冻融胚胎移植术后第9和11天测定血清 β -HCG水平能有效预测单胎异位妊娠、单胎早期流产及单胎活产等不同体外受精妊娠结局。

关键词: 单胚胎移植; 受精, 体外; 妊娠结局

中图分类号: R711.6

文献标识码: A

Predictive value of serum chorionic gonadotropin levels on the 9th and 11th day after freeze-thaw embryo transfer for single

Pei-chang Qiu¹, Cai-rong Chen¹, Run-qiang Chen¹, Yu-lan Kuang¹,
Xiao-ying Zhao¹, Yong-le Lan², Qiu-xiang Wang¹

(1. Reproductive Center, the Sixth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Qingyuan, Guangdong 511518, China; 2. Medical Examination Center, the Sixth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Qingyuan, Guangdong 511518, China)

Abstract: Objective To investigate serum beta-human chorionic gonadotropin (β -HCG) level on day 9 and day 11 as predictors for pregnancy outcome after frozen-thawed embryo transfer (FET) for single pregnancy during in vitro fertilization. **Methods** A retrospective study was performed in total 342 frozen-thawed embryo transfer cycles at the Center of Reproductive Medicine, the Sixth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University between December 2012 and August 2018. The data of serum β -HCG levels on day 9 and day 11 after FET cycles and the pregnancy outcomes were compared among ectopic pregnancy group (A), early abortion group (B) and live birth group (C), and the ROC curve was constructed to determine the optimal cut-off level of serum β -HCG level for predicting pregnancy outcomes. **Results** Significant differences were found between the mean serum β -HCG

收稿日期: 2019-09-18

[通信作者] 陈彩蓉, E-mail: cairong1222@163.com; Tel: 0763-3113782

levels measured on day 9 and day 11 in all the 3 groups ($P < 0.05$). The patients' β -HCG threshold value on day 9 that calculated by receiver operator characteristic curves were 27.50 IU/L for uterine and 32.50 IU/L for live birth. The threshold values on day 11 were 77.50 IU/L for uterine pregnancy and 119.00 IU/L for live birth. **Conclusion** The serum β -HCG level on day 9 and day 11 after FET allows an accurate diagnosis of pregnancy and is helpful in the prediction of the pregnancy outcomes.

Keywords: single embryo transfer; fertilization in vitro; pregnancy outcome

目前国内多采用胚胎移植术后12~14 d测定血清 β -人绒毛膜促性腺激素(beta-human chorionic gonadotropin, β -HCG)的方法来预测体外受精-胚胎移植术(in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)的妊娠结局^[1-7]。可是对最早能在什么时候进行检测才能准确判断IVF-ET的各种妊娠结局尚无定论。笔者前期研究提示新鲜胚胎移植和冻融胚胎移植(frozen-thawed embryo transfer, FET)术后第9和11天检测血清 β -HCG可以准确地判断患者是否妊娠^[8]。本文在此基础上探索FET术后第9和11天的血清 β -HCG水平是否对单胎妊娠患者的妊娠结局具有预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2012年12月—2018年8月广州医科大学附属第六医院生殖中心FET术后7周经过阴道彩超确诊为单孕囊着床的342例患者的临床资料,分析FET术后第9和11天血清 β -HCG水平,根据不同妊娠结局将患者分为异位妊娠组、早期流产组和活产组,分别有22、74和246例。患者均移植2个卵裂期胚胎(受精后72 h)。排除标准:①采用注射用绒促性素进行黄体支持者;② ≥ 2 个孕囊着床者(包括宫内、宫外及宫内外同时妊娠);③孕12~27^周妊娠流产或者畸形引产者;④资料缺失或者妊娠后失访。患者均签署知情同意书,本研究获得医院伦理委员会批准实施。本研究最终共纳入342个FET周期。

1.2 方法

胚胎冷冻及解冻试剂、冷冻载体均购自日本Kitazato公司,胚胎冷冻及解冻步骤按试剂说明书要求操作。按本中心常规方案进行内膜准备(自然周期和雌激素替代方案),排卵后或激素转换后第3天进行胚胎解冻移植^[8]。

1.3 观察指标

患者均在施行FET后第9和11天复诊,并于清

晨空腹抽取静脉血3 ml, 3 500 r/min离心10 min,获得血清,采用Cobas e602电化学发光免疫分析仪(美国罗氏公司)通过电化学发光法测定血清 β -HCG水平,试剂盒由瑞士罗氏公司提供,采用罗氏公司的Elecsys HCG+ β CalSet定标液定标,检测范围为0.100~10 000 IU/L。

1.4 妊娠结局判定

异位妊娠组: B超或手术病理证实孕囊位于子宫腔以外部位的患者;早期流产组: 经B超证实子宫腔内有单个孕囊但在妊娠7周以后行B超检查仍未探及胎儿心管搏动,或虽然在妊娠7周B超探及胎儿心管搏动,但在妊娠12周内发生胎心搏动消失或者发生流产(腹痛、阴道流血、宫口扩张及胎儿娩出)的患者;活产组: 单胎妊娠 ≥ 28 周活胎分娩者。

1.5 统计学方法

数据分析采用SPSS 20.0统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用单因素方差分析或非参数检验;计数资料以率表示,比较用 χ^2 或Fisher概率确切法;绘制ROC曲线计算 β -HCG的最大敏感性和特异性的最佳阈值,并以此来预测妊娠结局, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般资料比较

各组女性年龄、男性年龄、BMI、不孕年限、移植日内膜、受精方式及不孕因素比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1、2。

2.2 各组患者第9和11天 β -HCG比较

异位妊娠组、早期流产组和活产组在FET后第9天血清 β -HCG值分别为(12.23 ± 12.49)、(50.09 ± 43.45)和(59.74 ± 35.11) IU/L,经Kruskal-Wallis H 检验,差异有统计学意义($H = 51.168$, $P = 0.000$),各组进一步的两两比较,差异有统计学

表 1 各组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	女性年龄 / 岁	男性年龄 / 岁	BMI / (kg/m ²)	不孕年限	移植日内膜 /mm
异位妊娠组	22	31.82 ± 5.039	33.18 ± 5.324	21.73 ± 2.676	3.86 ± 3.013	9.93 ± 1.775
早期流产组	74	32.54 ± 5.565	34.38 ± 5.519	21.76 ± 3.157	4.34 ± 3.605	10.54 ± 2.228
活产组	246	31.99 ± 4.863	34.46 ± 5.931	21.47 ± 2.553	3.96 ± 2.997	10.84 ± 2.048
F 值		0.375	0.468	0.378	0.441	2.255
P 值		0.688	0.615	0.685	0.644	0.106

表 2 冻融胚胎移植周期单胎妊娠患者的助孕方式和不孕因素 例 (%)

组别	n	受精方式		不孕因素				
		IVF	ICSI	男方因素	女方因素	排卵障碍	内异症	双方因素
异位妊娠组	22	14 (63.64)	8 (36.36)	3 (13.64)	16 (72.73)	1 (4.54)	0 (0.00)	2 (9.09)
早期流产组	74	44 (59.46)	30 (40.54)	13 (17.57)	45 (60.81)	8 (10.81)	3 (4.05)	5 (6.76)
活产组	246	154 (62.60)	92 (37.40)	60 (24.40)	154 (62.60)	10 (4.07)	4 (1.63)	18 (7.30)
χ^2 值		0.046		-	0.280	-	-	-
P 值		0.852		0.326	0.640	0.083	0.387	0.873

意义 ($P < 0.05$)。

异位妊娠组、早期流产组和活产组第 11 天血清 β -HCG 值分别为 (42.18 ± 39.04)、(141.77 ± 118.97)、(176.59 ± 108.37) IU/L, 经 Kruskal-Wallis H 检验, 差异有统计学意义 ($H = 48.110, P = 0.000$), 各组进一步的两两比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3 ROC 曲线预测冻融胚胎移植周期单胎妊娠的不同结局

在 FET 周期中, 移植后第 9 天预测宫内妊娠 / 异

位妊娠的 β -HCG 最佳阈值为 27.5 IU/L (AUC 为 0.913, 敏感性为 81.9%, 特异性为 90.9%)。预测活产 / 非活产的 β -HCG 的最佳阈值为 32.50 IU/L (AUC 为 0.690, 敏感性为 82.3%, 特异性为 55.2%); 移植后第 11 天预测宫内妊娠 / 异位妊娠的 β -HCG 最佳阈值为 77.50 IU/L (AUC 为 0.892, 敏感性为 80.6%, 特异性为 86.4%), 预测活产 / 非活产的 β -HCG 的最佳阈值为 119.0 IU/L (AUC 为 0.691, 敏感性为 70.7%, 特异性为 65.6%)。见图 1、2 和表 3。

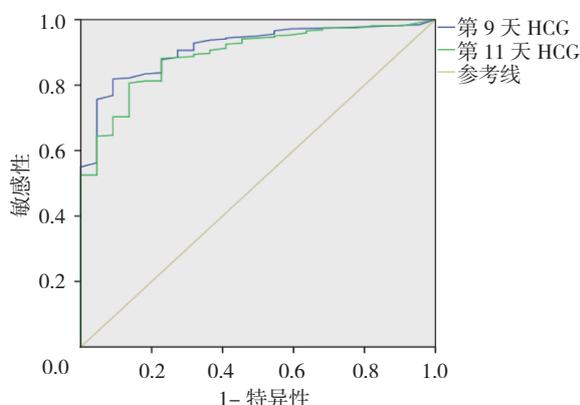


图 1 β -HCG 预测冻融胚胎移植单胎妊娠周期宫内妊娠或异位妊娠的 ROC 曲线

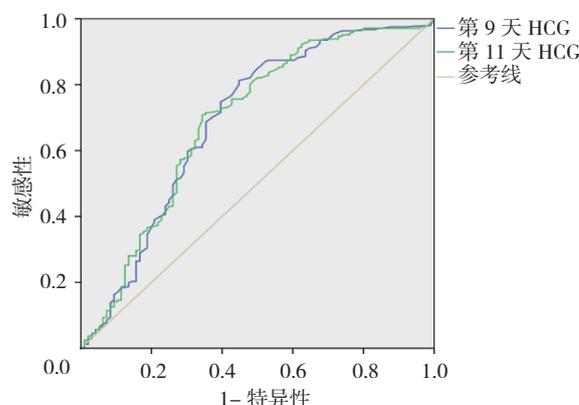


图 2 β -HCG 预测冻融胚胎移植单胎妊娠周期早期活产或非活产的 ROC 曲线

表3 冻融胚胎移植单胎妊娠周期中第9和11天血清 β -HCG值的预测价值

妊娠结局	阈值	AUC	95% CI		敏感性	95% CI		特异性	95% CI		P值
			下限	上限		下限	上限		下限	上限	
宫内妊娠/异位妊娠											
第9天	27.5	0.913	0.867	0.960	0.819	0.771	0.859	0.909	0.694	0.984	0.000
第11天	77.5	0.892	0.837	0.947	0.806	0.758	0.847	0.864	0.640	0.964	0.000
活产/非活产											
第9天	32.5	0.690	0.622	0.758	0.823	0.768	0.868	0.552	0.447	0.653	0.000
第11天	119.0	0.691	0.623	0.758	0.707	0.646	0.763	0.656	0.552	0.748	0.000

3 讨论

人绒毛膜促性腺激素由绒毛滋养细胞产生,有文献报道,在受精后6~8d就可以在母亲体内测出,而胚胎移植术后早期血清 β -HCG具有预测体外受精患者妊娠结局的作用^[9-11]。但是,由于检测方法敏感性不同,胚胎种植的延迟等多种原因,胚胎移植术后测定血清 β -HCG值来准确预测体外受精治疗结局的时间点尚未明确。

本研究结果显示,在FET周期单胎妊娠患者中,异位妊娠组、早期流产组和单胎活产组在移植后第9、11天血清 β -HCG均值比较有差异,异位妊娠组低于早期流产组,早期流产组低于活产组,与之前报道的结论一致^[10-11]。在FET周期中,胚胎移植术后第9天预测宫内妊娠/异位妊娠的血清 β -HCG的界值为27.5 IU/L,AUC为0.913,敏感性0.819,特异性0.909。第11天预测宫内妊娠/异位妊娠的 β -HCG的界值是77.5 IU/L,AUC为0.892,敏感性0.806,特异性0.864。提示在FET周期中,第9天血清 β -HCG值对FET宫内妊娠/异位妊娠具有高度预测价值,第11天血清 β -HCG值对FET宫内妊娠/异位妊娠具有中度预测价值,这个结论与SUNG等^[12]基本一致。

本研究结果显示第9、11天血清 β -HCG值对FET周期活产有预测价值,但预测价值不高,可能与早期流产组和活产组患者血清 β -HCG值的波动范围有一定程度上的重叠有关,有待纳入更多研究样本后进一步验证。由于本研究采用回顾性分析,尽管已经严格制定研究对象的纳入标准以及排除标准,仍然不可避免地会产生偏倚,因此,下一步会考虑采取前瞻性研究,进一步验证研究的结论。此外,由于研究对象来自于单个生殖中心的资料,样本量偏少,下一步可考虑收集多中心数据,进一步扩大研究样本量,以

期能获得更加确切的研究结论。

在临床,影响滋养细胞分泌 β -HCG的因素有很多,诸如不同的种族、移植不同时期的胚胎、不同的胚胎培养系统以及胚胎冷冻方式等^[13]。TSAMPALAS等^[14]则认为,高级别的滋养层细胞分泌HCG时间更早,分泌量更多,这必然会影响到血清 β -HCG的浓度。也就是说,评分高的胚胎进行移植后获得妊娠,其滋养细胞分泌的 β -HCG似乎会较评分低的胚胎高。这将是笔者下一步的研究方向。

综上所述,本文旨在探讨在FET过程中胚胎移植术后第9和11天血清 β -HCG水平对不同妊娠结局的临床预测价值。FET术后第9和11天测定血清 β -HCG水平可以准确预测冻融胚胎移植单胎妊娠患者宫内妊娠/异位妊娠,对单胎活产具有一定的预测价值,值得推广。

参考文献:

- [1] 孔娜,刘景瑜,王玢,等.移植术后第14天血清 β -HCG对辅助生育妊娠结局的预测[J].生殖医学杂志,2015,24(9):727-731.
- [2] 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.
- [3] 郑中,赵晓明,孙赟,等.体外受精新鲜胚胎移植术后14d血清 β -hCG浓度与妊娠结局的关系[J].生殖与避孕,2015,35(8):566-570.
- [4] 陈蕲,郭萍萍,刘玉东,等.冻融胚胎移植后12天的孕母血清 β -HCG水平对早孕期妊娠结局的预测作用[J].实用医学杂志,2016,32(9):1415-1418.
- [5] 朱婉珊,李婷婷,郭映纯,等.早期血清 β -hCG对卵裂期胚胎或囊胚移植后妊娠结局的预测[J].中山大学学报(医学科学版),2017,6:886-893.
- [6] 苑丽华,孙振高,肖继梅,等.冻融胚胎移植后早期血HCG值与妊娠结局的关系[J].中国现代医学杂志,2018,28(32):57-61.
- [7] 沈险华.试管婴儿后14d血 β -hCG值的临床意义[J].中国妇幼保健,2018,20:4721-4724.
- [8] 陈彩蓉,全松,王秋香,等.胚胎移植术后9和11d血清 β -HCG

- 值对妊娠结局的预测价值 [J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(7): 1050-1054.
- [9] KEANE K N, MUSTAFA K B, HINCHLIFFE P, et al. Higher β -HCG concentrations and higher birthweights ensue from single vitrified embryo transfers[J]. Reproductive Biomedicine Online, 2016, 33(2): 149-160.
- [10] RELJIĆ M, KNEZ J, VLAISAVLJEVIĆ V. Human chorionic gonadotropin levels are equally predictive for pregnancy outcome after fresh and vitrified-warmed blastocyst transfer[J]. Journal of Assisted Reproduction & Genetics, 2013, 30(11): 1459-1463.
- [11] 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]. Fertility and Sterility, 2011, 96(2): 505-507.
- [12] 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]. Journal of Assisted Reproduction & Genetics, 2016, 33(9): 1-10.
- [13] ZHANG X, BARNES R, CONFINO E, et al. Delay of embryo transfer to day 5 results in decreased initial serum β -human chorionic gonadotropin levels[J]. Fertility & Sterility, 2003, 80(6): 1359.
- [14] TSAMPALAS M, GRIDELET V, BERNDT S, et al. Human chorionic gonadotropin: a hormone with immunological and angiogenic properties.[J]. Journal of Reproductive Immunology, 2010, 85(1): 93.

(李科 编辑)

本文引用格式：邱佩嫦，陈彩蓉，陈润强，等. 冻融胚胎移植术后第 9 和 11 天 β -HCG 水平对单胎妊娠临床结局的预测价值 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(6): 100-104.