

· 临床研究 ·

## 应用 ROC 曲线评价血清 $\beta$ -hCG、黄体酮和子宫内膜厚度对异位妊娠的诊断价值

张振东, 孙丽君, 罗莹, 李欣<sup>△</sup>, 孙冬梅

(遵义医学院附属医院妇科, 贵州遵义 563003)

**摘要:**目的 探讨  $\beta$ -hCG、黄体酮、子宫内膜厚度及三项联合检测对异位妊娠的诊断价值。方法 采用受试者工作特征曲线(ROC)对 113 例疑似异位妊娠患者的血清  $\beta$ -hCG、黄体酮、子宫内膜厚度及三项联合检测结果进行分析评价。结果 异位妊娠组与正常宫内妊娠组比较,血清  $\beta$ -hCG、黄体酮、子宫内膜厚度均明显较低( $P < 0.01$ ),与异常宫内妊娠组比较,仅子宫内膜厚度较低( $P = 0.018$ )。异常宫内妊娠组与正常宫内妊娠组比较,黄体酮、子宫内膜厚度均明显较高( $P = 0.005$ )。异位妊娠的血清  $\beta$ -hCG、黄体酮、子宫内膜厚度及三项联合检测在 ROC 曲线下面积分别为 0.683、0.701、0.778 及 0.843。血清  $\beta$ -hCG、黄体酮、子宫内膜厚度对异位妊娠的临床诊断临界点分别为 903 U/L、21.5 ng/mL、8.35 mm。结论 血清  $\beta$ -hCG、黄体酮、子宫内膜厚度三项联合检测血清  $\beta$ -hCG 可显著提高异位妊娠诊断的灵敏度,优于血清  $\beta$ -hCG、黄体酮和子宫内膜厚度的单项检测。

**关键词:** ROC 曲线; 异位妊娠; 绒毛膜促性腺激素血清  $\beta$ -hCG; 黄体酮; 子宫内膜厚度; 诊断

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.26.009

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)26-2622-03

### The diagnostic significance of applying the ROC curve to evaluate the $\beta$ -hCG, progesterone and endometrial thickness

Zhang Zhendong, Sun Lijun, Luo Ying, Li Xin, Sun Dongmei

(Department of Gynecology, Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou 563003, China)

**Abstract:** Objective To study the diagnostic value of  $\beta$ -hCG, progesterone, endometrial thickness and combined detection of them in ectopic pregnancy. Methods The  $\beta$ -hCG, progesterone, endometrial thickness combined with the three indexes of 113 patients of the suspected ectopic pregnancy were detected and evaluated by ROC curve. Results The  $\beta$ -hCG, progesterone, endometrial thickness were significantly lower in that of the ectopic pregnancy than the group of the normal uterine pregnancy ( $P < 0.001$ ), and only the endometrial thickness is thinner than the group of the abnormal uterine pregnancy/normal uterine pregnancy ( $P < 0.018$ ); compared the group of the normal uterine pregnancy with the group of the abnormal uterine pregnancy/normal uterine pregnancy, progesterone and endometrial thickness are significantly higher ( $P < 0.005$ ). The areas under ROC curve of  $\beta$ -hCG, progesterone and endometrial thickness and the joint detection of the three indexes were 0.683, 0.701, 0.778 and 0.843 respectively. The clinical diagnostic critical points of  $\beta$ -hCG, progesterone and endometrial thickness in ectopic pregnancy were 903 U/L, 21.5 ng/mL and 8.35 mm, respectively. Conclusion The combination of the  $\beta$ -hCG, progesterone and endometrial thickness could significantly improve the sensitivity in diagnosis of the ectopic pregnancy, and is superior to the single detection of the three indexes respectively.

**Key words:** ROC curve; ectopic pregnancy; chorionic gonadotropin;  $\beta$ -hCG; progesterone; endometrial thickness; diagnosis

异位妊娠是妇科的常见疾病之一,近年发病率有增加趋势,临床上对部分不典型异位妊娠患者诊断特别困难,为了提高其诊断率和减少误诊机会,本研究采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)对 113 例疑似异位妊娠患者的血清  $\beta$ -人绒毛膜促性腺激素( $\beta$ -human chorionic gonadotrophin,  $\beta$ -hCG)、黄体酮、子宫内膜厚度及三者联合检测结果进行回顾性分析评价,现将结果报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本院妇科 2006 年 9 月至 2010 年 5 月收治的疑似异位妊娠(输卵管妊娠)患者共 113 例,经相关的辅助检查或手术病理检查,确认异位妊娠患者共 43 例(异位妊娠组),21 例为宫内异常妊娠(异常宫内妊娠组),正常宫内妊娠 49 例(正常宫内妊娠组),包括先兆流产或稽留流产,妊娠滋养细胞疾病除外。

**1.2 方法** 抽取患者前肘静脉血 2 mL,用干燥试管留存,应用化学发光法测定血清  $\beta$ -hCG 和黄体酮。超声仪采用阴道变频超声,频率为 3.5~5.0 MHz。

**1.3 ROC 曲线分析基本原理:**通过诊断界点的移动,获得多

对灵敏度(sensitivity)和误诊率[1-特异度(specificity)],以灵敏度为纵轴,以误诊率为横轴,连接各点绘制曲线,然后计算曲线下的面积,面积越大,诊断价值越高<sup>[1]</sup>。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析,对单项及联合检测结果作图绘成 ROC 曲线,计算曲线下面积和标准误,其中联合检测结果变量即预测概率由 logistic 回归产生<sup>[2]</sup>。正态计量资料应用均数以  $\bar{x} \pm s$  表示,运用独立样本  $t$  检验及单因素方差分析,两两比较采用 SNK 及 LSD 法,检验水准为 0.05;非正态计量资料应用百分位数表示,采用非参数检验,检验水准为 0.05,两两比较采用分割法,检验水准调定为 0.0167。

### 2 结果

**2.1 3 组血清  $\beta$ -hCG、黄体酮、子宫内膜厚度水平结果** 见表 1。异位妊娠组与正常宫内妊娠组比较,血清  $\beta$ -hCG、黄体酮、子宫内膜厚度均明显降低( $P < 0.01$ ),与异常宫内妊娠组比较,仅子宫内膜厚度降低( $P = 0.018$ )。异常宫内妊娠组与正常宫内妊娠组比较,黄体酮、子宫内膜厚度均明显降低( $P = 0.005$ , 0.010),而血清  $\beta$ -hCG 相差无统计学意义( $P = 0.076$ )。

<sup>△</sup> 通讯作者, Tel:13368621797; E-mail: zhangzdx@126.com.

表 1 3 组患者血清 β-hCG、黄体酮、子宫内膜厚度检测结果比较

组别	n	血清 β-hCG(百分位数,U/L)				黄体酮(百分位数,ng/mL)				子宫内膜厚度(mm)		
		P <sub>25</sub>	P <sub>50</sub>	P <sub>75</sub>	P	P <sub>25</sub>	P <sub>50</sub>	P <sub>75</sub>	P	均数	标准差	P
异位妊娠组*△	43	205	597	1 798	0.000	6	12	36	0.000	7.5	3.8	0.000
异常宫内妊娠组*☆	21	169	1 334	4 546	0.524	6	16	77	0.726	10.1	3.6	0.018
正常宫内妊娠组	49	640	2 231	6 424	0.076	30	50	120	0.005	12.8	4.3	0.010

\*: P<0.001,与正常宫内妊娠组比较;\*△: P=0.018,与异常宫内妊娠组比较;☆: P=0.005,与正常宫内妊娠组比较。

表 2 血清 β-hCG、黄体酮和子宫内膜厚度对异位妊娠诊断性能比较

检测项目	敏感度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	诊断符合率(%)	临界值
血清 β-hCG	0.674	0.671	0.558	0.770	0.673	903.00 U/L
黄体酮	0.698	0.757	0.612	0.797	0.717	21.50 ng/mL
子宫内膜厚度	0.721	0.800	0.689	0.824	0.770	8.35 mm
三项联合	0.770	0.810	—	—	—	—

—:表示无数据。

2.2 血清 β-hCG、黄体酮、子宫内膜厚度及三者联合检测对异位妊娠的诊断价值评价,见表 2~3 和图 1。在单项检测中,子宫内膜厚度对异位妊娠诊断的敏感度高达 0.721,血清 β-hCG 和黄体酮分别为 0.674 和 0.698,三项联合敏感度明显提高至 0.770。ROC 曲线下面积血清 β-hCG、黄体酮、子宫内膜厚度分别为 0.683、0.701、0.778,而三项联合后曲线下面积提高至 0.843,特异度为 0.81,增加不多。

表 3 血清 β-hCG、黄体酮、子宫内膜厚度及三项联合检测 ROC 曲线下面积、标准误、P 值及 95% 可信区间比较

检验变量	曲线下面积	标准误	P 值	95% 可信区间	
				下限	上限
血清 β-hCG	0.683	0.050	0.001	0.584	0.782
黄体酮	0.701	0.054	0.000	0.596	0.806
子宫内膜厚度	0.778	0.047	0.000	0.687	0.870
三项联合	0.843	0.038	0.000	0.769	0.918

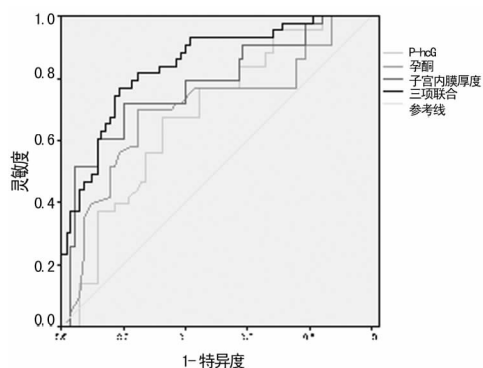


图 1 血清 β-hCG、黄体酮、子宫内膜厚度及三项联合检测的 ROC 曲线

### 3 讨论

异位妊娠是指受精卵种植在子宫体腔以外部位的妊娠,其中输卵管妊娠占 95% 左右<sup>[3]</sup>。近年来,国内外报道均有增加趋势<sup>[4]</sup>,由于诊疗技术的发展以及急救体系的建立和完善,80% 异位妊娠在破裂前得以早期诊断并及时治疗。但仍有少

部分患者由于症状不典型而被误诊、误治,严重者可致休克甚至死亡。因此,异位妊娠的早期诊断显得尤为重要。

β-hCG 是受精卵着床后绒毛滋养层的合体滋养细胞分泌的一种糖蛋白激素,是妊娠的特异标志物,当受精卵着床 2~3 d 后,即可借助放射免疫测定法自孕妇血清中测出 β-hCG 的存在。目前所采用的化学发光法测定血清 β-hCG,其方法敏感、特异,且准确快速。异位妊娠发生于卵巢、肝脏等血供丰富的地方时,合成的 β-hCG 水平可能与正常宫内妊娠相似。本文主要探讨异位妊娠时由于着床部位基层薄,血供差,滋养细胞发育不良,合成的 β-hCG 水平低于正常妊娠,只可协助诊断早期异位妊娠。当然对于暂时未能检测 β-hCG 的输卵管妊娠或者其他异位妊娠的患者,潜在风险将会更大<sup>[5]</sup>。许燕丽等<sup>[6]</sup>研究单次检测血清 β-hCG 对早期异位妊娠鉴别诊断意义可能不大,但在本研究中,血清 β-hCG 水平异位妊娠组与宫内妊娠组比较有统计学意义(P=0.001),与宋茜等<sup>[7]</sup>研究相符合,异位妊娠组明显低于宫内妊娠组,根据敏感度与特异度之和最大化原则,确定临界值为 903 U/L。异常宫内妊娠组与异常宫内妊娠组的血清 β-hCG 比较无统计学意义(P=0.524),而与正常宫内妊娠组相比较,却明显降低(P<0.001)。

有研究者认为血清黄体酮测定对包括输卵管妊娠在内的异位妊娠有重要诊断价值,仅次于 hCG<sup>[4]</sup>。本研究中,血清 β-hCG 与黄体酮的 ROC 曲线下面积分别为 0.683、0.701,黄体酮的 ROC 曲线下面积略高于 β-hCG,但差别不大,说明血清黄体酮对辅助异位妊娠诊断具有与 β-hCG 的同等价值。异位妊娠时血清黄体酮水平低,可能是黄体原发性缺陷,滋养细胞活性受损所致。有研究证实,当黄体酮达 25 ng/mL 以上时,98% 患者为正常宫内妊娠。本研究提示黄体酮临界值为 21.5 ng/mL,敏感度为 0.698,特异度为 0.757。

子宫内膜厚度在超声声像图中可以监测出从增生早期的线状逐渐增厚,直至分泌晚期的 7~10 mm。另外因为受精卵着床部位的不同,其血供和绒毛发育也不相同,使相应的激素分泌及直接受激素影响的子宫内膜厚度出现差异。Spandorfer 和 Bamhart<sup>[8]</sup>发现异位妊娠子宫内膜最薄为(5.95±0.35) mm,自然流产为(9.28±0.88) mm,而正常宫内孕则达(13.42±0.68) mm,3 组两两比较差异均有统计学意义(P<0.05)。并认为内膜厚 8 mm 为正常与不正常妊娠的分界线。本研究

中,异位妊娠组、正常宫内妊娠组及异常宫内妊娠组测定的子宫内膜厚度分别为(7.5±3.8)mm、(12.8±4.3)mm、(10.1±3.6)mm,3组两两比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),异位妊娠组明显低于其他两组,临界点为 8.35 mm,与 Spandorfer 和 Bamhart<sup>[8]</sup>结果比较接近。

虽然有研究评价过血清 $\beta$ -hCG、黄体酮、子宫内膜厚度对早期异位妊娠的诊断价值<sup>[9-10]</sup>,但由于研究方法较单一,数据没有充分挖掘信息。本研究主要应用 ROC 曲线法对血清 $\beta$ -hCG、黄体酮、子宫内膜厚度三项联合进行分析评价。ROC 曲线分析通过诊断界点的移动,获得多对灵敏度和误诊率,以灵敏度为纵轴,以误诊率为横轴,连接各点绘制曲线,然后计算曲线下的面积,面积越大,诊断价值越高。一般认为,面积在 0.5 以下时无诊断价值;面积在 0.5~0.7 时有较低的准确性;面积在 0.7~0.9 时有较高的准确性;面积在 0.9 以上时准确性最高<sup>[11]</sup>。

总之,本研究认为血清 $\beta$ -hCG、黄体酮、子宫内膜厚度三项联合检测可显著提高异位妊娠诊断的灵敏度,优于血清 $\beta$ -hCG、黄体酮和子宫内膜厚度的单项检测,值得临床借鉴。

#### 参考文献:

- [1] 陈平雁. SPSS13.0 统计软件应用教程[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:322-326.
- [2] 刘润幸. 使用 SPSS 作多变量观察值的 ROC 曲线分析[J]. 中国公共卫生,2003,19(6):1152.
- [3] 乐杰. 妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:105.

- [4] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 临床版. 北京:人民卫生出版社,2010:315-317.
- [5] Grynberg M, Teyssedre J, Andre C, et al. Rupture of Ectopic Pregnancy With Negative Serum  $\beta$ -hCG Leading to Hemorrhagic Shock[J]. Obstet Gynecol, 2009, 113(32): 537-539.
- [6] 许燕丽,武孟香,刘丽萍. 血清 LIF、TNF- $\alpha$ 、E2、P、 $\beta$ -HCG 在异位妊娠早期诊断中的作用[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2008,24(4):198-300.
- [7] 宋茜,柳友清,黄诚刚,等. 子宫内膜厚度、 $\beta$ -HCG 联合黄体酮检测对异位妊娠与早早孕诊断价值的探讨[J]. 实用妇产科杂志,2006,22(1):48-50.
- [8] Spandorfer SD, Bamhart KT. Endometrial stripe thickness as a predictor of ectopic pregnancy[J]. Fertil Steril, 1996, 66(9):474-477.
- [9] 吴玉英.  $\beta$ -HCG、黄体酮及子宫内膜厚度联合用于早期异位妊娠 58 例的诊断价值[J]. 广西医学,2009,31(1):41-43.
- [10] 夏维珍,刘红.  $\beta$ -HCG、黄体酮及子宫内膜厚度诊断早期异位妊娠的价值[J]. 右江民族医学院学报,2008,30(2):196-198.
- [11] 王乐三. SPSS 在医学科研中的应用[M]. 北京:化学工业出版社,2007:250.

(收稿日期:2011-04-23 修回日期:2011-05-25)

(上接第 2621 页)

- 6/human malignant melanoma hybrid cells using subtractive hybridization and differential display[J]. Int J Cancer, 1997, 71(6):1035-1044.
- [2] Clarkson J, Herbison AE. Postnatal development of Kisspeptin neurons in mouse hypothalamus, sexual dimorphism and projections to gonadotropin-releasing hormone neurons[J]. Endocrinology, 2006, 147(12):5817-5825.
- [3] Ohtaki T, Shintani Y, Honda S, et al. Metastasis suppressor gene KISS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor[J]. Nature, 2001, 411(6837):613-617.
- [4] Hulkkonen J, Pertovaara M, Anttonen J, et al. Matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) gene polymorphism and MMP-9 plasma levels in primary Sjogren's syndrome[J]. Rheumatology(Oxford), 2004, 43(12):1476-1479.
- [5] 王军,崔德威,姚俊,等. MMP-9 及 TIMP-1 在鼻咽癌组织中的表达及意义[J]. 肿瘤学杂志, 2003, 9(6):337-339.
- [6] Davidson B, Goldberg I, Kopolovic J, et al. Expression of matrix metalloproteinase-9 in squamous cell carcinoma of the uterine cervix[J]. Gynecol Oncol, 1999, 72(3):380-386.
- [7] 周彩云,姚济芬,陈晓端,等. 基质金属蛋白酶 MMP-2, 9 及其抑制因子 TIMP-1, 2 在宫颈鳞癌中表达的研究[J]. 癌症, 2002, 21(7):735-739.
- [8] 彭挺生,岳钜世,吴惠茜,等. 基质金属蛋白酶-2, 9 及其抑制剂在骨肉瘤中表达的意义[J]. 中山大学学报:医学科学版, 2003, 24(2):132-135.

- [9] 苗丽君,王静,李珊珊,等. 磷酸化 AKT 及 Cyclin d1、MMP-9 在非小细胞肺癌中的表达及相关研究[J]. 中国现代医学杂志, 2007, 17(7):786-790.
- [10] 张欣欣,郭永清,叶青,等. 基质金属蛋白酶 MMP-9 和 MMP-2 与鼻咽癌转移的相关性研究[J]. 临床耳鼻喉科杂志, 1999, 13(8):356-358.
- [11] 牛慧彦,王丹波,张淑兰,等. KISS-1 和 MMP-9 在裸鼠子宫内膜异位症模型中的表达及意义[J]. 中国医科大学学报, 2004, 33(6):487-489.
- [12] Sanchez-Carbayo M, Capodiceci P, Cordon-Cardo C. Tumor suppressor role of KISS-1 in bladder cancer loss of KISS-1 expression is associated with bladder cancer progression and clinical outcome[J]. Am J Pathol, 2003, 162(2):609-617.
- [13] Ringel MD, Hardy E, Bernet VJ, et al. Metastin receptor is overexpressed in papillary thyroid cancer and activates MAP kinase in thyroid cancer cells[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(5):2399-2402.
- [14] Yan C, Wang H, Boyd DD. KISS-1 represses 922 kDa type IV collagenase expression by down regulating NF kappa B binding to the promoter asac on sequence of I kappa B alpha induced block of p65/p50 nuclear translocation[J]. J Biol Chem, 2001, 276(2):1164-1172.

(收稿日期:2011-01-09 修回日期:2011-03-22)