

经阴道彩色多普勒超声联合血清 β -HCG、孕酮检测 对 IVF-ET 术后宫内外复合妊娠的诊断价值

刘何利¹, 尚琴琴², 吕双军³, 朱 丽⁴, 毛 剑⁴

(河北省沧州中西医结合医院 1. 超声二科; 2. 生殖医学科; 3. 体检科; 4. 超声一科, 河北 沧州 061000)

[摘要]目的 探讨经阴道彩色多普勒超声(TVCDS)联合血清人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)、孕酮检测对体外受精-胚胎移植(IVF-ET)术后宫内外复合妊娠(HP)的诊断价值。方法 选取 2021 年 1 月至 2022 年 6 月于我院行 IVF-ET 术后发生 HP 的 94 例孕妇作为研究组,另选取同期 80 例于本院行 IVF-ET 术后正常妊娠者作为对照组。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 β -HCG 和孕酮对 IVF-ET 术后 HP 的诊断价值;采用四表格法分析 TVCDS、TVCDS 联合血清 β -HCG 和孕酮对 IVF-ET 术后 HP 的诊断价值;采用 *Kappa* 检验分析 TVCDS 以及三者联合诊断 IVF-ET 术后 HP 与临床诊断的一致性。结果 采用 TVCDS 检查 HP 患者宫腔内可见妊娠囊,同时附件区见妊娠囊或异位妊娠包块,其中直接征象 37 例,间接征象 48 例;研究组血清 β -HCG、孕酮水平均低于对照组(t 值分别为 14.881 和 14.705, $P < 0.001$);血清 β -HCG、孕酮水平诊断 IVF-ET 术后 HP 的曲线下面积(AUC)分别为 0.914(95%CI:0.862~0.951)、0.929(95%CI:0.880~0.962),灵敏度分别为 90.42%、91.48%,特异度分别为 80.00%、82.50%;TVCDS 单独诊断 IVF-ET 术后 HP 的灵敏度为 75.53%,特异度为 85.00%,准确度为 79.88%,与临床诊断一致性为中度(*Kappa* 值=0.599, $P < 0.001$);TVCDS 联合血清 β -HCG、孕酮诊断 IVF-ET 术后 HP 的灵敏度为 95.74%,特异度为 77.50%,准确度为 87.35%,与临床诊断一致性较高(*Kappa* 值=0.742, $P < 0.001$)。结论 TVCDS 联合血清 β -HCG、孕酮对 IVF-ET 术后宫内外复合妊娠具有较高的诊断价值。

[关键词]经阴道彩色多普勒超声;人绒毛膜促性腺激素;孕酮;体外受精-胚胎移植;宫内外复合妊娠

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2024.10.11

[中图分类号]R714

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2024)10-0063-05

Diagnostic value of transvaginal color Doppler sonography combined with serum β -HCG and progesterone detection for intrauterine and extrauterine compound pregnancy after IVF-ET surgery

LIU Heli¹, SHANG Qinqin², LV Shuangjun³, ZHU Li⁴, MAO Jian⁴

(1. Department of Ultrasound II; 2. Department of Reproductive Medicine; 3. Department of Health Examination; 4. Department of Ultrasound I, Cangzhou Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital of Hebei province, Hebei Cangzhou 061000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the diagnostic value of transvaginal color Doppler sonography (TVCDS) combined with serum β -human chorionic gonadotropin (β -HCG) and progesterone testing in the diagnosis of heterotopic pregnancy (HP) after in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET). **Methods** A total of 94 pregnant women who experienced HP after IVF-ET in our hospital from January 2021 to June 2022 were selected as the study group. Additionally, 80 patients with normal pregnancies following IVF-ET during the same period were selected as the control group. Receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to evaluate the diagnostic value of serum β -HCG and progesterone for postoperative HP after IVF-ET. The fourfold table method was applied to analyze the diagnostic value of TVCDS, as well as the combination of TVCDS with serum β -HCG and progesterone for HP after IVF-ET. *Kappa* test was performed to analyze the consistency of TVCDS and the combination of the three diagnostic methods with clinical diagnoses for HP after IVF-ET. **Results** TVCDS examination of patients with HP revealed an intrauterine gestational sac, while an ectopic gestational sac or mass was observed in the adnexal region, with 37 cases showing direct signs and 48 cases showing indirect signs. Serum levels of β -HCG and progesterone in the study group were significantly lower than those in the control group ($t=14.881$ and 14.705 , respectively, $P < 0.001$). The area under the curve (AUC) for serum β -HCG and progesterone in diagnosing HP following IVF-ET were 0.914 (95%CI:0.862-0.951) and 0.929 (95%CI:0.880-0.962), respectively, with sensitivities of 90.42% and 91.48%, and specificities of 80.00% and 82.50%. The sensitivity of TVCDS alone in

[收稿日期]2023-11-24

[基金项目]河北省 2022 年度医学科学研究课题计划(20220682)

[作者简介]刘何利(1976—),男,副主任医师,主要从事超声诊断与超声介入研究。

diagnosing HP post-IVF-ET was 75.53%, specificity was 85.00%, and accuracy was 79.88%, demonstrating moderate consistency with clinical diagnosis ($Kappa = 0.599, P < 0.001$). When combined with serum β -HCG and progesterone, the sensitivity for diagnosing HP after IVF-ET increased to 95.74%, with a specificity of 77.50% and an accuracy of 87.35%, indicating high consistency with clinical diagnosis ($Kappa = 0.742, P < 0.001$). **Conclusion** TVCDS combined with serum β -HCG and progesterone has high diagnostic value for postoperative HP after IVF-ET.

[Key words] transvaginal color Doppler sonography; β -human chorionic gonadotropin; progesterone; in vitro fertilization and embryo transfer; heterotopic pregnancy

体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)是一种用于解决由于女性输卵管堵塞、多囊卵巢综合征等疾病所引起的不孕的技术。IVF-ET术是分别取夫妇双方的精子和卵子于体外培养,完成受精并发育成早期胚胎后,再移送至子宫内着床、发育直至分娩,此技术有利于提高不孕不育人群的受孕率^[1-3]。孕妇行IVF-ET术的过程中通常会注射排卵药物,注射的药物量以及最终移植胚胎的数量等均会促进体内雌激素水平的上升,引起输卵管动力学异常,导致宫内外复合妊娠(heterotopic pregnancy, HP)的发生^[4]。HP是指宫内妊娠与宫外妊娠同时存在的妊娠疾病,在自然受孕人群中的发病率较低,但在行IVF-ET术的孕妇中具有较高的发病率^[5-7]。目前临床常采用经阴道彩色多普勒超声(transvaginal color Doppler sonography, TVCDS)对HP进行诊断,TVCDS具有接近性强,探头频率和图像分辨率高等特点,能够清晰的呈现出宫腔附件区包块、细小动静脉血流等图像^[8]。但早期HP患者缺乏具有特异性的临床症状,并且宫内妊娠的存在往往会掩盖宫外孕,导致TVCDS的误诊及漏诊率较高,不利于孕妇及胎儿的生命安全^[9]。孕酮、人绒毛膜促性腺激素(β -human chorionic gonadotropin, β -HCG)均为维持妊娠、胚胎植入以及胎儿发育过程的重要激素,大量研究表明,二者在孕妇血液中的水平与妊娠情况及妊娠结局有关,临床常将其用于诊断评估孕妇妊娠情况,对异位妊娠也具有一定的诊断价值^[10-12]。基于此,本研究探讨了TVCDS联合血清 β -HCG、孕酮检测对IVF-ET术后HP的诊断价值,旨在提高HP的早期确诊率,改善此类孕妇的妊娠结局。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年1月至2022年6月期间于我院行

IVF-ET术后发生HP的94例孕妇作为研究组,年龄25~39岁,平均 (30.45 ± 3.37) 岁。纳入标准:①符合HP诊断标准^[13];②临床资料及影像学资料完整;③患者及家属签署知情同意书。排除标准:①伴有IVF-ET术及药物禁忌症;②入组1月内有激素药物使用史;③伴有心、肝、肾等脏器功能障碍者;④伴有恶性肿瘤疾病者;⑤合并生殖道炎症者;⑥合并免疫、血液系统疾病者。另选取80例同期于本院行IVF-ET术的正常妊娠者作为对照组。本研究经伦理委员会批准通过后执行(批号:CZX2022-KY-022.1)。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集所有受试者的年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、停经时间、不孕类型及流产史等一般资料。

1.2.2 超声检查

所有受试者均行TVCDS检查(PHILIPS iu22彩色多普勒超声仪和西门子ACUSON S2000探头,频率5MHz)。孕妇于检查前排空膀胱,取膀胱截石位。将耦合剂涂抹于阴道探头表面,套上避孕套后置入患者阴道内,推进并旋转探头,进行纵向、横向探查,通过推拉、倾斜等方式进行多角度探查,并辅以局部按压以增大检查范围。HP的超声诊断标准^[13]为:宫内见妊娠囊同时合并异位妊娠病灶、见异位妊娠囊,妊娠囊内可见卵黄囊和(或)胚芽(有或无原始心管搏动),或者异位妊娠存在混合性或稍强、低回声团,伴有盆、腹腔积液。

1.2.2 血清 β -HCG和孕酮水平检测

采集所有研究对象的清晨空腹静脉血5mL,3500r/min离心15min后收集上层血清,置于一80℃保存,待检。采用全自动化学发光仪(型号DXI800,购自美国贝克曼库尔特公司)检测血清 β -HCG和孕酮水平。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件对数据进行分析处理,计数资料以例数(百分比)[n(%)]表示,采用 χ^2 检验进行组间比较;符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较行 t 检验;采用受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线分析血清 β -HCG 和孕酮对 IVF-ET 术后 HP 的诊断价值;使用四表格法分析 TVCDS、TVCDS 联合血清 β -HCG、孕酮对 IVF-ET 术后 HP 的诊断价值。采用 $Kappa$ 检验分析 TVCDS、TVCDS 联合血清 β -HCG、孕酮诊断 IVF-ET 术后 HP 与临床诊断的一致性,其中 $Kappa \leq 0.40$ 表示一致性较差; $0.40 < Kappa \leq 0.60$ 表示一致性中度; $0.60 < Kappa \leq 0.80$ 表示一致性较高; $Kappa > 0.80$ 表示一致性极好。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

两组研究对象的年龄、BMI、停经时间、不孕类型及流产史等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 一般资料比较 [$(\bar{x} \pm s)$, n(%)]
Table 1 Comparison of general information [$(\bar{x} \pm s)$, n(%)]

指标	研究组 (n=94)	对照组 (n=80)	χ^2/t	P
年龄(岁)	30.45±3.37	29.84±3.09	1.245	0.215
BMI(kg/m ²)	23.09±3.11	23.26±3.27	0.350	0.727
停经时间(天)	40.95±5.20	41.20±5.02	0.322	0.748
不孕类型			0.034	0.855
原发性不孕	41(43.62)	36(45.00)		
继发性不孕	53(56.38)	44(55.00)		
流产史	51(54.25)	45(56.25)	0.070	0.792

2.2 HP 患者超声表现

采用 TVCDS 检查 HP 患者宫腔内可见妊娠囊,同时附件区见妊娠囊或异位妊娠包块。其中直接征象 37 例;宫腔内、宫腔外可见妊娠囊,囊内伴有卵黄囊和或胚芽(有原始心管搏动);间接征象 48 例:存在宫内小暗区,异位包块周边回声增强,伴有盆腔、腹腔积液和可见血流信号等。

2.3 两组血清 β -HCG、孕酮水平比较

研究组血清 β -HCG、孕酮水平均低于对照组(t 值分别为 14.881 和 14.705, P 均 <0.001)。见表 2。

表 2 两组血清 β -HCG、孕酮水平比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of serum β -HCG and progesterone levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	β -HCG(U/L)	孕酮(ng/mL)
对照组	80	4 007.57±1 202.09	28.17±8.59
研究组	94	1 992.92±487.38	13.74±3.78
t	—	14.881	14.705
P	—	<0.001	<0.001

2.4 血清 β -HCG、孕酮水平对 IVF-ET 术后 HP 的诊断价值分析

血清 β -HCG、孕酮水平诊断 IVF-ET 术后 HP 的曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为 0.914(95%CI:0.862~0.951)、0.929(95%CI:0.880~0.962),灵敏度分别为 90.42%、91.48%,特异度分别为 80.00%、82.50%。见图 1。

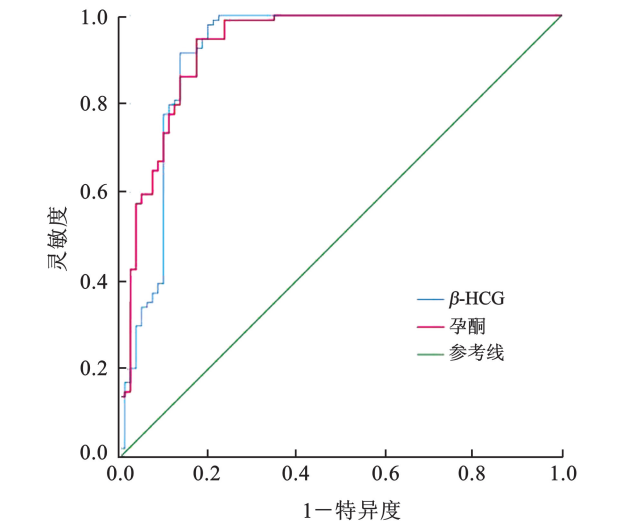


图 1 血清 β -HCG、孕酮水平诊断 IVF-ET 术后 HP 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum β -HCG、progesterone levels for diagnosing postoperative HP in IVF-ET surgery

2.5 TVCDS 单独诊断 IVF-ET 术后 HP 与临床诊断的一致性分析

TVCDS 单独诊断 IVF-ET 术后 HP 的敏感度为 75.53%,特异度为 85.00%,准确度为 79.88%,与临床诊断一致性中度($Kappa$ 值 = 0.599, $P < 0.001$)。见表 3。

表 3 TVCDS 诊断 IVF-ET 术后 HP
与临床诊断的一致性分析 (例)

Table 3 Consistency analysis between TVCDS diagnosis of postoperative HP in IVF-ET and clinical diagnosis (n)

TVCDS	临床诊断	
	HP(n=94)	非 HP(n=80)
HP(n=83)	71	12
非 HP(n=91)	23	68
Kappa 值	0.599	
P 值	<0.001	

2.6 TVCDS 联合血清 β -HCG、孕酮诊断 IVF-ET 术后 HP 与临床诊断的一致性分析

TVCDS 联合血清 β -HCG、孕酮诊断 IVF-ET 术后 HP 的灵敏度为 95.74%，特异度为 77.50%，准确度为 87.35%，与临床诊断一致性较高(Kappa 值=0.742, $P<0.001$)。见表 4。

表 4 TVCDS 联合血清 β -HCG、孕酮诊断与
临床诊断的一致性分析 (例)

Table 4 Consistency analysis between TVCDS combined with serum β -HCG, progesterone diagnosis and clinical diagnosis (n)

三者联合	临床诊断	
	HP(n=94)	非 HP(n=80)
HP(n=108)	90	18
非 HP(n=66)	4	62
Kappa 值	0.742	
P 值	<0.001	

3 讨论

IVF-ET 技术是临床治疗不孕症的重要手段之一,也是辅助生殖技术的核心部分,IVF-ET 在临床中的应用提高了不孕症患者的受孕率,为不孕不育患者带来福音。近年来随着 IVF-ET 技术水平的不断发展与进步,患者受孕成功率大大提升,但仍有部分患者行 IVF-ET 术后受孕效果不理想,甚至妊娠失败^[14-15]。HP 是 IVF-ET 术后常见的妊娠疾病,HP 孕妇同时存在宫内妊娠和宫外妊娠,且大多宫外孕发生于输卵管部位^[16]。HP 早期临床症状主要为阴道流血、停经等,并不具备特异性,若发现不及时,宫外孕发生破裂则会迅速导致输卵管破裂,引

发大出血、低血容量性休克等,危及孕妇生命^[17-18]。因此,寻找简单易得且具有较高准确度的检查手段来尽早识别和诊断 HP,对改善孕妇及宫内胎儿的妊娠结局具有重要意义。

3.1 TVCDS 检查结果

TVCDS 是临床诊断 HP 常用的影像学技术,主要通过检查孕囊、胚胎或胎儿心跳搏动情况以及盆腔积液、包块等来诊断、评估 HP 的发生及发展,且对腹腔脏器的微小病变也具有较高分辨率^[19]。本研究中,TVCDS 检查结果显示,HP 患者宫腔内可见妊娠囊,同时附件区见妊娠囊或异位妊娠包块,其中直接征象 37 例(宫腔内、宫腔外可见妊娠囊,囊内伴有卵黄囊和或胚芽),间接征象 48 例(宫内小暗区,异位包块周边回声增强,伴有盆腔、腹腔积液等和可见血流信号),分析结果显示 TVCDS 对 IVF-ET 术后 HP 的敏感度为 75.53%,特异度为 85.00%,准确度为 79.88%,与临床诊断的一致性呈中度(Kappa 值=0.599, $P<0.001$),存在漏诊及误诊,这主要是由于早期 HP 患者 TVCDS 图像变化较小,难以判定^[20]。

3.2 HP 患者血清 β -HCG 和孕酮水平

孕酮、 β -HCG 分别由妊娠黄体、胎盘绒毛组织合体滋养细胞合成并分泌,是维持妊娠、胚胎植入及胎儿发育过程中的重要激素。孕妇血清孕酮和 β -HCG 水平的升高有利于促进雌激素的分泌,保证月经黄体生长,从而减弱受精卵着床的排斥反应,维持妊娠。因此临床常将二者作为判断评估胚胎发育及妊娠情况的特异性指标^[21-22]。本研究结果显示,研究组血清 β -HCG、孕酮水平均低于对照组($P<0.05$)。这主要是因为发生 HP 时,有受精卵着床于子宫外,由于着床部位的血供不足,并且输卵管黏膜并不能供给绒毛膜细胞充足的营养,导致滋养层合体细胞发育较差,因此合成 HCG 的量也显著低于正常妊娠者^[23]。此结果提示,血清 β -HCG、孕酮水平能够作为诊断 IVF-ET 术后 HP 的特异性指标。

3.3 血清 β -HCG、孕酮水平对 IVF-ET 术后 HP 的诊断价值

本研究结果显示,二者诊断 IVF-ET 术后 HP 的灵敏度分别为 90.42%、91.48%,特异度分别为 80.00%、82.50%,对 IVF-ET 术后 HP 具有一定的

诊断价值。最后本研究分析了 TVCDS 联合血清 β -HCG、孕酮对 IVF-ET 术后 HP 的诊断价值,结果显示,三者联合诊断 IVF-ET 术后 HP 的灵敏度及准确度得到提升,且与临床诊断一致性也较高,具有较高的诊断价值。

综上所述, TVCDS 联合血清 β -HCG、孕酮对 IVF-ET 术后 HP 具有较高的诊断价值,能够用于辅助临床诊断 IVF-ET 术后 HP 的发生。但由于本研究纳入样本量较少,结果可能存在偏倚,后续将继续收集样本对此结果加以验证。

[参考文献]

- [1]王超,姚颖,郑丹蕾,等.体外受精-胚胎移植后剖宫产瘢痕妊娠发病与诊治分析[J].中华医学杂志,2020,100(47):3759-3763.
- [2]Karunakaran S, Naredi N, Ahuja M S, et al. Retrospective study on the infertility profile of patients reporting for in vitro fertilization and embryo transfer in a tertiary care hospital in India[J]. J Med Acad, 2021, 3(2):50-53.
- [3]王睿,王文娟,尹正芳,等.维生素 D 缺乏对多囊卵巢综合征患者体外受精-胚胎移植妊娠结局的影响[J].中国妇幼健康研究,2022,33(8):111-115.
- [4]Wang X P, Ma D, Zhang Y G, et al. Rare heterotopic pregnancy after frozen embryo transfer: a case report and literature review [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2020, 20(1):542-543.
- [5]Acosta A V. Heterotopic pregnancy[J]. Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología, 2019, 45(1):86-95.
- [6]Poornima M, Mamatha S, Madhuri N, et al. Unusual presentation of heterotopic pregnancy[J]. Apollo Med, 2020, 17(1):37-39.
- [7]Maleki A, Khalid N, Rajesh Patel C, et al. The rising incidence of heterotopic pregnancy: current perspectives and associations with in-vitro fertilization [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2021, 266:138-144.
- [8]Ferrero S, Barra F, Scala C, et al. Ultrasonography for bowel endometriosis [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2021, 71(1):38-50.
- [9]张莉,杨小红,赵胜,等.孕早期经阴道联合经腹超声用于临床诊断宫内外复合妊娠[J].中国医学影像技术,2023,39(5):723-726.
- [10]樊艳玲,樊月,丰程文,等.雌激素浓度与人工周期冻融胚胎移植患者妊娠结局的关系[J].中国妇幼健康研究,2023,34(7):67-73.
- [11]刘娟,韩心灯,周莉.经阴道超声检查子宫内膜厚度联合血清 β -HCG、孕酮检测评估异位妊娠价值[J].医学影像学杂志,2022,32(10):1835-1839.
- [12]张海燕.经阴道超声联合血 β -绒毛膜促性腺激素和孕酮对诊断异位妊娠的价值[J].医学影像学杂志,2022,32(9):1632-1635.
- [13]田文艳,毛萌,白晶,等.复合妊娠诊治中国专家共识(2022 年版)[J].中国实用妇科与产科杂志,2022,38(12):1207-1214.
- [14]Ku C W, Ong I, Chan J K Y, et al. Abdominal heterotopic pregnancy post-IVF double embryo transfer[J]. BMJ Case Rep, 2022, 15(2):e246649.
- [15]Lee D, Lee Y G, Won J, et al. Effects of intrauterine human chorionic gonadotropin administration on endometrial receptivity and embryo implantation[J]. LifeSci, 2022, 311(Pt A):121154.
- [16]Han B, Liang T, Zhang W, et al. The effect of adenomyosis types on clinical outcomes of IVF embryo transfer after ultra-long GnRH agonist protocol [J]. Reprod Biomed Online, 2023, 46(2):346-351.
- [17]叶楠,周琪.阴道彩超联合血清 HCG、孕酮检测评估早期异位妊娠分析[J].中国计划生育学杂志,2021,29(5):1029-1031,1036,1081.
- [18]鄢雨英,田永红,孙玲玲,等. IVF-ET 后宫内外复合妊娠并宫外孕破裂 16 例临床分析[J].中华急诊医学杂志,2022,31(12):1715-1717.
- [19]陈国强,朱圣娇,桂瑞丰,等.血清 HCG、E2、P、CA125 水平对早期异位妊娠与先兆流产诊断价值[J].中国计划生育学杂志,2019,27(8):1051-1054.
- [20]李岚,丁晓燕,王芳,等.绝育术后行 IVF-ET 发生宫内外同时妊娠 18 例病例分析[J].生殖医学杂志,2021,30(6):813-816.
- [21]Xu L, Wei Q, Wu Q, et al. Higher β -human chorionic gonadotropin and estrogen levels during the first 6 weeks of pregnancy are associated with threatened abortion[J]. Biosci Trends, 2019, 13(3):245-252.
- [22]Cope D I, Monsivais D. Progesterone receptor signaling in the uterus is essential for pregnancy success[J]. Cells, 2022, 11(9):1474.
- [23]Zhu S, Fan Y, Lan L, et al. Heterotopic pregnancy secondary to in vitro fertilization-embryo transfer: risk factors and pregnancy outcomes[J]. Front Med(Lausanne), 2022, 22(9):864560.

[专业责任编辑:韩 蓁]

[中文编辑:牛 惠;英文编辑:方 柳]