

仅将不良反应降到最低,而且大大减少了患者的经济压力,具有临床价值^[14]。研究中奥氮平联合西酞普兰组起效快,无论在头痛程度还是发作次数、持续时间,皆优于对照组,而且研究发现,其抗焦虑、抑郁作用也是3组最强的,尤其对双相情感障碍的患者较为明显,对认知功能也有一定作用,其药物不良反应 TESS 评分较低,不良反应较小,弥补了阿米替林不良反应大的缺陷。

综上所述,小剂量奥氮平联合西酞普兰在治疗慢性紧张型头痛中治疗效果显著,对患者的焦虑、抑郁情绪及睡眠、认知方面有明显改善,也提高了患者对治疗的信心及依从性,不良反应发生率极低,安全有效,值得临床推广使用。

参考文献

- 1 张明园. 精神科评定量表手册[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2015: 7-10
- 2 Yu S. The prevalence and burden of primary headaches in China: a population-based door-to-door survey[J]. Headache, 2012, 52(4): 582-591
- 3 Kaniecki RG. Tension-type headache[J]. Continuum: Minneap Minn, 2012, 18(4): 823-834
- 4 Chen W, Yu S, Zhu J, et al. Personality characteristics of male sufferers of chronic tension-type and cervicogenic headache[J]. J Clin Neurol, 2012, 8(1): 69-74

- 5 Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache possible pathophysiological mechanisms[J]. Cephalalgia, 2000, 20(5): 486-508
- 6 Mongini F, Rota E, Deregibus A, et al. Accompanying symptoms and psychiatric comorbidity in migraine and tension-type headache patients[J]. J Psychosom Res, 2006, 61(4): 447-451
- 7 Vashadze ShV, Sardzhveladze NM. Relationship between serum blood serotonin and tension-type headache[J]. Georgian Med News, 2009, 171: 44-47
- 8 Sun - Edelstein C, M auskop A. Complementary and alternative approaches to the treatment of tension-type headache[J]. Current Pain Headache Rep, 2012, 16(6): 539-544
- 9 王通, 张爱娟. 西酞普兰联合阿普唑仑治疗伴抑郁症状紧张型头痛的临床观察[J]. 辽宁医学院学报, 2014, 35(1): 22-23
- 10 郝伟. 精神病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 679-681
- 11 Lalonde P. Evaluating antipsychotic medications: predictors of clinical effectiveness[J]. Can J Psychiatry, 2003, 48: 3-12
- 12 尹贞云, 赵忠新. 镇静催眠作用药物对失眠患者睡眠结构的影响[J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(1): 69
- 13 Bendtsen L, Evers S, Linde M, et al. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache - report of an EFNS task force[J]. Eur J Neurol, 2010, 17(11): 1318-1325
- 14 张蓉. 小剂量奥氮平联合氟西汀治疗难治性抑郁症的随机对照研究[J]. 精神医学杂志, 2013, 26(4): 274-276

(收稿日期: 2017-04-11)

(修回日期: 2017-04-30)

Logistic 回归和 ROC 曲线分析孕酮、 β -HCG、CA125 对早期先兆流产患者妊娠结局的诊断价值

林峰芳 孙 霞

摘 要 目的 探讨 Logistic 回归和 ROC 曲线综合分析孕酮、 β -HCG、血清糖链蛋白 125(CA125)联合检测在预测早期先兆流产患者妊娠结局的研究价值。**方法** 随机选择 2014 年 8 月~2016 年 10 月期间在笔者医院进行孕检的妊娠 5~7 周先兆流产的孕妇 150 例作为研究对象,根据妊娠结局将该组患者分为继续妊娠组和难免流产组,所有先兆流产患者在接受治疗前均检测孕酮、 β -HCG、CA125 水平。另外随机选择同期在笔者医院进行孕检的 70 例正常妊娠的孕妇作为对照组,并检测其孕酮、 β -HCG、CA125 水平,随访所有患者至妊娠 12 周,采用 Logistic 回归和 ROC 曲线综合分析孕酮、 β -HCG、CA125 水平联合检测诊断先兆流产患者妊娠结局的价值。**结果** 7 例先兆流产组患者脱落。正常妊娠组和继续妊娠组先兆流产患者的孕酮、 β -HCG、CA125 水平明显高于难免流产组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。妊娠 5~7 周孕酮、 β -HCG、CA125 检测早期先兆流产的 ROC 曲线下面积分别为 0.764、0.688、0.870,联合检测预测早期先兆流产的 ROC 曲线下面积为 0.916。孕酮、 β -HCG、CA125 以及三者联合检测难免流产的敏感度为 76.54%、61.05%、73.15%、89.09%,特异性为 78.63%、72.38%、69.54%、93.25%,准确度分别为 74.43%、70.15%、65.33%、89.77%。**结论** 妊娠 5~7 周时孕酮、 β -HCG、血清 CA125 联合检测预测难免流产具有很高的临床诊断价值。

作者单位: 315500 宁波市奉化区妇幼保健院妇产科

通讯作者: 林峰芳, 电子信箱: linfengfangxie@126.com

关键词 孕酮 β -促绒毛膜性腺激素 血清糖链蛋白 125 先兆流产 妊娠结局

中图分类号 R711.59

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.01.038

Logistic Regression and ROC Curve for the Diagnostic Value of Progesterone, β -HCG and Serum Sugar Chain Protein 125 in Pregnancy Outcome in Patients with Early Threatened Abortion. Lin Fengfang, Sun Xia. Fenghua District Maternal and Child Health Hospital Obstetrics and Gynecology, Zhejiang 315500, China

Abstract Objective To study the value of progesterone, β -HCG and serum streptavidin 125 (CA125) in predicting the outcome of pregnancy in patients with early threatened abortion by Logistic regression and ROC curve. **Methods** A total of 150 pregnant women who were pregnant with infertility from 5 to 7 weeks of gestation were enrolled in this study from August 2014 to October 2016. According to the outcome of pregnancy, the patients were divided into two groups: pregnancy group and spontaneous abortion group. Serum levels of progesterone, β -HCG and CA125 were detected in all patients with threatened abortion before treatment. The levels of progesterone, β -HCG and CA125 were detected in all the pregnant women with normal pregnancy in our hospital for the same period. All patients were followed up for 12 weeks. Logistic regression and ROC curve were used to analyze the value of progesterone, β -HCG and CA125 in the diagnosis of pregnant patients with threatened abortion. **Results** Seven cases of threatened abortion patients off. The levels of progesterone, β -HCG and CA125 in the normal pregnant group and the pregnant group were significantly higher than those in the abortion group ($P < 0.05$). The area under the ROC curve of progesterone, β -HCG and CA125 in the early stage of pregnancy were 0.764, 0.688 and 0.870 respectively. The area under the ROC curve of the early threatened abortion was 0.916. The specificity of progesterone, β -HCG, CA125 and the combined detection were 76.54%, 61.05%, 73.15%, 89.09%, the specificity were 78.63%, 72.38%, 69.54% and 93.25% respectively, and the accuracy were 74.43%, 70.15%, 65.33%, 89.77%. **Conclusion** The combination of progesterone, β -HCG and serum CA125 in the 5 ~ 7 weeks of pregnancy has a high clinical diagnostic value in prediction inevitable abortion.

Key words Progesterone; β -chorionic gonadotropin; Serum streptavidin 125; Threatened abortion; Pregnancy outcome

早期先兆流产是一种常见的妇产科疾病,多数患者经过治疗可以继续妊娠但是仍有部分患者会发展成为流产而无需继续进行保胎治疗^[1]。随着对生育质量的要求越来越高,先兆流产逐渐引起了患者的重视。如何准确诊断和预防妊娠流产是成为妇产科研究的热点之一,相关指标的检测如血清 CA125、 β -HCG 和孕酮等在预测流产结局方面具有一定的价值^[2-5]。本研究探讨血清 CA125、 β -HCG 和孕酮三者联合检测诊断先兆流产患者的妊娠结局的价值,取得了预期的研究成果,现报道如下。

对象与方法

1. 对象:随机选择 2014 年 8 月~2016 年 10 月期间在笔者医院进行孕检的妊娠 5~7 周先兆流产的孕妇 150 例作为研究对象,根据妊娠结局将该组患者分为继续妊娠组和难免流产组,另外随机选择同期在笔者医院进行孕检的 70 例正常妊娠的孕妇作为对照组,先兆流产组中有 7 例患者失访,随访率 95.33%,对照组随访率 100%。所有先兆流产患者在治疗前检测孕酮、 β -HCG、CA125 水平,随访病例至妊娠 12 周,根据随访结果将先兆流产患者分为继续妊娠组和难免流产组,两组患者在抽血后注射黄体酮和绒毛促性素。3 组孕妇的年龄、学历、流产次数、孕周分布等一般资料之间比较,差异无统计学意义($P >$

0.05),具有可比性。本研究获得了笔者医院医学伦理委员会的批准,所有研究对象均签署了知情同意书。

2. 纳入标准和排除标准:(1)纳入标准:患者的诊断符合谢幸主编的《妇产科学》(第 8 版)中关于先兆流产诊断标准^[6];患者年龄 20~40 岁。(2)排除标准:有多种药物过敏者;合并子宫内膜异位症、子宫肌瘤以及其他生殖器肿瘤等影响 CA-125 测量值的患者;合并心血管疾病以及肝、肾和造血系统疾病的患者;具有精神类疾病的患者;多胎妊娠的患者(包括双胞胎妊娠);随访过程中脱落的患者。

3. 方法:所有研究对象均抽取清晨空腹肘静脉血约 3ml 左右,至于未加入抗凝剂的采血管中,3000r/min 离心 20min 后取上清液检测。孕酮、 β -HCG、CA125 水平的检测方法均为化学发光法,检测的仪器为 Beyer's180SE 化学发光分析仪,孕酮、 β -HCG 检测试剂盒均购自上海西塘生物科技有限公司(孕酮货号 F6009; β -HCG 的货号为 F6011)CA125 检测试剂盒购自 R&D Systems,货号为 5609-MU。所有操作均严格按照试剂盒和仪器操作说明书进行,由笔者医院检验科协助完成。

4. 统计学方法:本研究中的数据分析采用 SPSS 20.0 统计学软件进行统计分析处理。计量资料以均

数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 3 组间统计学分析采用单因素方差分析, 两组间统计学分析采用 t 检验, 运用 Logistic 回归分析建立联合诊断的回归方程, 产生联合诊断的新变量, 并作孕酮、 β -HCG、CA125、新变量检测流产的 ROC 曲线, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 治疗前后 3 组患者孕酮、 β -HCG、CA125 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	孕酮 (ng/ml)	β -HCG (mIU/ml)	CA125 (mIU/ml)
正常妊娠组	70	36.59 $\pm$ 8.03 *	17197.04 $\pm$ 7335.75 *	53.21 $\pm$ 7.02 *
继续妊娠组	72	35.63 $\pm$ 7.09 *	10485.60 $\pm$ 2328.30 *	34.15 $\pm$ 12.66 *
难免流产组	71	29.38 $\pm$ 6.14	2728.03 $\pm$ 1105.00	23.35 $\pm$ 13.13

与难免流产组比较, * $P < 0.05$

2. 孕酮、 β -HCG、CA125 预测早期先兆流产的 ROC 曲线: 经过 Logistic 回归分析发现, 孕酮、 β -HCG、CA125 3 个指标与早期先兆流产密切相关 ($P < 0.05$), 设 $X_1 =$ 孕酮, $X_2 = \beta$ -HCG, $X_3 =$ CA125, 建立回归方程 $Y = 1/[1 + \text{EXP}(3.546 + 0.213X_1 + 0.452X_2 + 0.375X_3)]$, 生成一组新的变量 Y 。孕酮、 β -HCG、CA125 检测早期先兆流产的 ROC 曲线下面积分别为 0.764、0.688、0.870, 联合检测预测早期先兆流产的 ROC 曲线下面积为 0.916 (图 1、表 2)。

3. 孕酮、 β -HCG、CA125 水平联合诊断难免流产的敏感度、特异性: 计算难免流产组孕酮的 95% 可信区间的低限为 36.14 ng/ml, 以此作为临界值; β -

结 果

1. 3 组患者孕酮、 β -HCG、CA125 水平: 孕酮、 β -HCG、CA125 水平检测结果符合正态分布。治疗前正常妊娠组和继续妊娠组先兆流产患者的孕酮、 β -HCG、CA125 水平明显高于难免流产组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 1)。

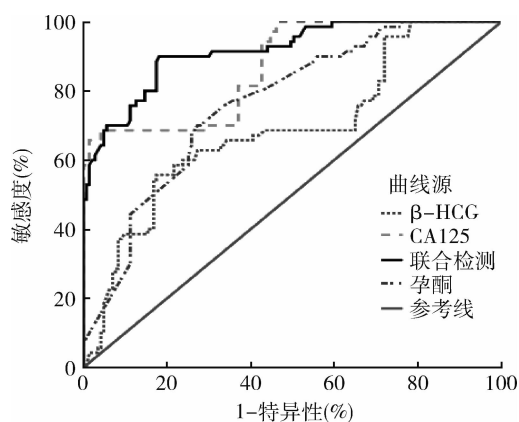


图 1 孕酮、 β -HCG、CA125 水平联合诊断难免流产的 ROC 曲线

表 2 孕酮、 β -HCG、CA125 水平联合诊断难免流产的 ROC 曲线分析比较

检验变量	曲线下面积	临界值	<i>P</i>	95% CI		敏感度 (%)	特异性 (%)
				下限	上限		
β -HCG (mIU/ml)	0.688	5215.00	0.000	0.610	0.766	61.05	72.38
CA125 (mIU/ml)	0.870	33.12	0.000	0.820	0.921	73.15	69.54
孕酮 (ng/ml)	0.764	36.14	0.000	0.699	0.829	76.54	78.63
联合检测	0.916	-	0.000	0.877	0.956	89.09	93.25

HCG 的 95% 可信区间的低限为 5215.00 mIU/ml, 作为截断值; CA125 的 95% 可信区间的低限为 33.12 mIU/ml, 作为截断值。孕酮、 β -HCG、CA125 以及三者联合检测难免流产的敏感度和特异性分别为 76.54%、61.05%、73.15%、89.09% 和 78.63%、72.38%、69.54%、93.25%。准确度分别为 74.43%、70.15%、65.33%、89.77% (表 3)。

讨 论

孕酮是一种类固醇激素, 在孕早期产生孕酮的主要是卵巢的黄体, 而在孕 8~10 周左右时主要有胎盘

表 3 孕酮、 β -HCG、CA125 水平联合诊断难免流产的敏感度、特异性、准确度比较

检验变量	敏感度 (%)	特异性 (%)	准确度 (%)
β -HCG (mIU/ml)	61.05	72.38	70.15
CA125 (mIU/ml)	73.15	69.54	65.33
孕酮 (ng/ml)	76.54	78.63	74.43
联合检测	89.09	93.25	89.77

合体产生^[7]。通常母体产生的孕酮水平是衡量胎盘和黄体功能的关键指标, 在孕 5~12 周时期孕酮水平相对处于稳定状态, 各孕周之间比较差异无统计学意

义^[8]。孕酮的主要功能是在受精卵着床过程中起促进作用,并维持妊娠,孕酮不足时,母体对胎儿抗原的免疫反应增强,进而导致对滋养细胞的排异反应,严重时可导致先兆流产^[9]。从本研究结果中可以看出,正常妊娠组和继续妊娠组先兆流产患者的孕酮水平明显比难免流产组高,差异有统计学意义($P < 0.05$),这与相关研究结果一致^[10]。因此,孕酮通常作为预测先兆流产的指标之一。

HCG 是合体滋养细胞分泌的一种糖蛋白类激素,也是妊娠的一种标志激素,其分泌量与滋养层细胞数量呈正比^[11]。HCG 由 α 和 β 两个亚基组成, β -HCG 是反映滋养层细胞绒毛功能状态的敏感指标,临床上常用来预测先兆流产结局^[12]。本研究结果显示,正常妊娠组和继续妊娠组先兆流产患者的 β -HCG 水平显著高于难免流产组,差异有统计学意义($P < 0.05$),这与相关报道结果一致^[13]。

CA125 是一种肿瘤抗原标志物,由体腔上皮细胞和生殖道黏膜以及卵巢上皮细胞衍生而来^[14]。相关研究显示,在羊水、胎儿的绒毛膜以及母体蜕膜中均存在 CA125,当滋养层细胞和蜕膜细胞分离以及蜕膜细胞被破坏后,CA125 便大量进入母体循环,导致母体血清中检测的 CA125 异常升高^[15]。此时血清中 CA125 的水平也反映了滋养层细胞和蜕膜细胞分离情况以及蜕膜细胞的破坏状况,因此临床上血清 CA125 水平也常作为先兆流产的预测指标之一。本研究结果显示,正常妊娠组和继续妊娠组先兆流产患者的 CA125 水平明显高于难免流产组,差异有统计学意义($P < 0.05$),与相关研究结果一致^[16]。本研究通过采用 Logistic 回归分析建立孕酮、 β -HCG、CA125 联合诊断的回归方程,产生一个新的变量,通过建立孕酮、 β -HCG、CA125 以及联合检测的新变量预测流产的 ROC 曲线,结果显示,联合检测的 ROC 曲线下面积明显高于孕酮、 β -HCG、CA125 单独检测,无论是检测的敏感度和特异性或者是检测结果的准确度均体现出了联合检测相对于单一指标检测的优势。因此可以考虑将孕酮、 β -HCG、CA125 联合检测作为预测先兆流产患者妊娠结局的首选,且根据本研究结果可以将孕酮预测的临界值定为 36.14ng/ml, β -HCG 预测的临界值定为 5215.00mIU/ml,CA125 预测的临界值定为 33.12mIU/ml。

综上所述,妊娠 5~7 周时孕酮、 β -HCG、血清 CA125 联合检测预测难免流产的敏感度、特异性以及

准确性均明显高于单一因素预测,联合检测具有很高的诊断价值,值得临床推广使用。

参考文献

- 许瑾平,王慧青,郭春兰.先兆流产的影响因素分析及妊娠结局评估[J].中国药物与临床,2015,15(9):1317-1320
- 刘晓静. β -hCG 和孕酮在早孕、早期输卵管妊娠和早期先兆流产诊断中的临床意义[J].中国妇幼保健,2015,30(8):1219-1221
- 裴颖.血清孕酮检测在早孕先兆流产诊断中的临床应用价值[J].中国实验诊断学,2015,19(12):2108-2109
- 朱学善.血清 β -绒毛膜促性腺激素和孕酮检测在先兆流产早期诊断中的临床意义[J].实用临床医药杂志,2015,19(1):79-81
- 张帆,黄志琨,祝新武,等.联合检测激活素 A、抑制素 A 及 CA125 在先兆流产预后评估及诊断中的价值[J].中国计划生育和妇产科,2016,8(3):49-51
- 谢幸.妇产科学[M].北京:人民卫生出版社,2013:48-49
- Mohammed H, Russell I A, Stark R, *et al.* Progesterone receptor modulates ER[agr] action in breast cancer[J]. Nature, 2015, 523(7560):313
- Chabbert-Buffer N, Meduri G, Bouchard P, *et al.* Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications[J]. Human Reprod Update, 2017, 11(3):293
- Bodner K, Bodner-Adler B, Kimberger O, *et al.* Estrogen and progesterone receptor expression in patients with uterine smooth muscle tumors[J]. Fertil Steril, 2004, 81(4):1062-1066
- 王慧春,张小燕.联合检测 β -HCG、孕酮、和 CA125 预测早期先兆流产结局的临床研究[J].湖南中医药大学学报,2016,36(6):393-394
- Wright D, Papadopoulos S, Silva M, *et al.* Serum free β -human chorionic gonadotropin in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2015, 46(1):51-59
- Rao CV. How and why do gestational trophoblastic neoplasms overproduce human chorionic gonadotropin? [J]. Open J Obstetr Gynecol, 2015, 5(1):1-5
- 黄烨,陈伟,刁军成. Ca125、HCG、P 对早期先兆流产患者妊娠结局预测的比较[J].重庆医科大学学报,2016,41(3):253-256
- Scholler N, Urban N. CA125 in ovarian cancer. [J]. Biomarkers Med, 2016, 1(4):513-523
- Giannakouros P, Comamala M, Matte I, *et al.* MUC16 mucin (CA125) regulates the formation of multicellular aggregates by altering β -catenin signaling[J]. Am J Cancer Res, 2015, 5(1):219-30
- 夏蓉,王宏宇.血清 CA125 和孕酮监测对早期妊娠先兆流产结局的临床意义[J].广东医学,2016,37(s1):55-56

(收稿日期:2017-03-08)

(修回日期:2017-03-15)