

经阴道超声联合血清 VEGF、E2 在异位妊娠早期诊断中的应用

蒋新宇, 夏晓宇, 贾路, 姚义

中国人民解放军联勤保障部队第 904 医院超声科, 江苏 无锡 214000

摘要: **目的** 分析在异位妊娠早期诊断中经阴道超声联合血清血管内皮生长因子(VEGF)、雌二醇(E2)检测的应用价值。**方法** 选取 2017 年 1 月至 2021 年 1 月到中国人民解放军联勤保障部队第 904 医院就诊的 165 例疑似异位妊娠患者为研究对象,对患者实行病理组织诊断或随访检查,分析异位妊娠确诊情况;根据妊娠结局将 165 例患者分为异位妊娠组(98 例)和非异位妊娠组(67 例),比较两组患者入组时的血清 VEGF、E2 水平及超声诊断参数[子宫内膜厚度、阻力指数(RI)、搏动指数(PI)];Pearson 相关系数分析超声诊断指标与血清 VEGF、E2 水平的关系;运用受试者工作曲线(ROC)分析经阴道超声及血清 VEGF、E2 水平联合检测对异位妊娠的早期诊断效能。**结果** 异位妊娠组患者的血清 VEGF 水平及经阴道超声参数 RI、PI 值显著高于非异位妊娠组($P<0.01$),血清 E2 水平及子宫内膜厚度显著低于非异位妊娠组($P<0.01$)。Pearson 相关分析显示,异位妊娠组患者的血清 VEGF 水平与 RI、PI 值呈显著正相关($r=0.403, 0.194, P<0.05$),与子宫内膜厚度呈显著负相关($r=-0.651, P<0.01$);血清 E2 水平与 RI、PI 值呈显著负相关($r=-0.518, -0.401, P<0.01$),与子宫内膜厚度呈显著正相关($r=0.820, P<0.01$)。VEGF+E2+RI+PI+子宫内膜厚度对异位妊娠的早期诊断效能明显优于各指标单独检测(AUC=0.936, 特异度为 91.00%)。**结论** 经阴道超声联合血清 VEGF、E2 检测可显著提高对异位妊娠的早期诊断效能。

关键词: 异位妊娠; 经阴道超声; 血管内皮生长因子; 雌二醇; 早期; 诊断效能

中图分类号: R44 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2022)10-1406-05

Transvaginal ultrasound combined with VEGF and E2 in the early diagnosis of ectopic pregnancy

JIANG Xin-yu, XIA Xiao-yu, JIA Lu, MU Yi

Department of Ultrasound, 904th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's

Liberation Army, Wuxi, Jiangsu 214000, China

Corresponding author: JIA Lu, E-mail: jl9807@126.com

Abstract: Objective To explore the application value of transvaginal ultrasound combined with serum levels of vascular endothelial growth factor(VEGF) and estradiol(E2) in the early diagnosis of ectopic pregnancy. **Methods** A total of 165 patients with suspected ectopic pregnancy visiting to the 904th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese PLA between January 2017 and January 2021 were selected as the research subjects. Pathological diagnosis or follow-up examination were performed to analyze the confirmed diagnosis of ectopic pregnancy. According to the pregnancy outcomes, the patients were divided into ectopic pregnancy group($n=98$) and non-ectopic pregnancy group($n=67$). The serum VEGF and E2 levels and the ultrasound diagnostic parameters [endometrial thickness, resistance index(RI) and pulsatility index(PI)] were compared between two groups at enrollment. Pearson correlation coefficient analysis was used to analyze the associations of ultrasound indicators with the levels of serum VEGF and E2. Receiver operating characteristic(ROC) curve was drawn to judge the diagnostic efficiency of combined detection of transvaginal ultrasound and serum VEGF and E2 levels in the early stage of ectopic pregnancy. **Results** The serum VEGF level, RI and PI in ectopic pregnancy group were significantly higher than those in non-ectopic pregnancy group($P<0.01$), and

the serum E2 level and endometrial thickness were significantly lower than those in non-ectopic pregnancy group ($P < 0.01$). Pearson correlation coefficient analysis showed that serum VEGF level was significantly positively correlated with RI and PI ($r = 0.403, 0.194, P < 0.05$), and was significantly negatively correlated with endometrial thickness ($r = -0.651, P < 0.01$). Serum E2 level was significantly negatively correlated with RI and PI ($r = -0.518, -0.401, P < 0.01$), and was significantly positively correlated with endometrial thickness ($r = 0.820, P < 0.01$). The diagnostic efficiency of combined detection of transvaginal ultrasound (RI, PI) with VEGF, E2 and endometrial thickness was significantly better than that of each indicator detected alone in the early stage of ectopic pregnancy, with AUC of 0.936 and specificity of 91.00%. **Conclusion** Transvaginal ultrasound combined with serum VEGF and E2 detection can significantly improve the early diagnostic efficiency of ectopic pregnancy.

Keywords: Ectopic pregnancy; Transvaginal ultrasound; Vascular endothelial growth factor; Estradiol; Early stage; Diagnostic efficiency

异位妊娠是由输卵管炎症、手术等因素导致的孕卵在子宫腔外着床发育,患者主要表现为停经、腹痛、阴道出血等症状^[1]。相关调查显示,发达国家的异位妊娠发生率为1.5%~2.0%,在发展中国家呈逐年上升趋势^[2]。异位妊娠患者一旦孕囊破裂,可引发腹腔大出血,威胁生命。临床常用经阴道超声检测子宫内膜厚度以观察患者异位妊娠情况,但受个体排卵差异、停经史不明确等原因的影响,该方法具有明显局限性。有研究表明,约20%的患者可见子宫腔内积液,形成“假孕囊”,降低超声诊断的准确性^[3]。血清生化指标检测是辅助异位妊娠早期诊断的有效手段。此前,多项研究表明孕酮(progesterone, P)、 β -人绒毛膜促性腺激素(β -human chorionic gonadotropin, β -HCG)等指标可提高异位妊娠的临床诊断有效率^[4-5]。本研究旨在分析血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、雌二醇(estradiol, E2)联合经阴道超声对异位妊娠的早期诊断价值,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2017年1月至2021年1月到中国人民解放军联勤保障部队第904医院就诊的165例疑似异位妊娠患者的临床资料,根据妊娠结局将其分为异位妊娠组(98例)和正常妊娠组(67例)。纳入标准:(1)年龄20~40岁,尿妊娠试验阳性或可疑阳性者;(2)超声检查宫腔内未见明显孕囊或妊娠囊位置异常者;(3)停经时间<12周,伴有腹痛和/或阴道出血者;(4)入组前未服用激素者;(5)对本研究知情同意者。排除标准:(1)子宫畸形者;(2)合并卵巢肿瘤或子宫内膜异位症者;(3)合并心、肝、肾等功能不全者;(4)合并高血压、先兆子痫等妊娠并发症者。剔除标准:研究中途自主退出者。本研究符合《赫尔辛基宣言》中人体试验相关

要求,经医院伦理委员会批准(2021bkmy-01X),所有受试者知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 经阴道超声检查 采用美国GE E8型彩色多普勒超声成像系统,患者排空膀胱,取截石位,于阴道穹窿部置入探头,探头频率5~8 MHz,探查患者子宫大小、内膜厚度、子宫内容物及卵巢情况,观察附件区有无包块、包块大小及周边组织情况,选择典型图像摄片;随后于血流信号丰富处行脉冲多普勒检测,记录阻力指数(RI)及搏动指数(PI),每个测量点取3次测量均值。

1.2.2 血清标志物检测 患者入组时均留取其清晨空腹外周静脉血3~4 ml,4℃下3 000 r/min,离心半径10 cm,离心15 min,取上清,置于-80℃冰箱;采用酶联免疫法检测血清VEGF水平,试剂盒购自上海恒远生物公司;采用罗氏Cobas e601电化学发光免疫分析仪检测血清E2水平;检测过程中避免样本反复冻融。

1.3 观察指标 (1)异位妊娠诊断标准^[6]:患者每隔48 h进行血清指标及B超检查,48 h内血清 β -hCG水平升高小于50%或宫外包块呈现逐渐增大趋势,甚至出现胎芽、胎心及盆腔游离液体;术后病理组织检查结果证实为异位妊娠者。(2)比较异位妊娠组和非异位妊娠组入组时的血清VEGF、E2水平及超声诊断情况(子宫内膜厚度、RI、PI)。(3)分析上述超声诊断指标与血清VEGF、E2水平的关系。(4)运用受试者工作曲线(ROC)分析血清VEGF、E2水平联合经阴道超声对异位妊娠的早期诊断价值,并确定最佳临界值。

1.4 统计学方法 运用SPSS 22.0软件分析数据。两组年龄、孕周、血清指标、经阴道超声参数等计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;Pearson相关系数分析血清VEGF、E2水平与PI、RI及子宫内膜厚度的相关关系;绘制各指标对异位妊娠早期预测

价值分析的 ROC 曲线,计算曲线下面积(AUC)及最佳截断值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 B 超随访及术后病理结果显示,本组 165 例疑似患者中异位妊娠 98 例(其中输卵管妊娠 82 例,子宫瘢痕妊娠 11 例,子宫角妊娠 5 例),非异位妊娠 67 例(其中正常宫内妊娠 42 例,附件炎包块 12 例,不全流产 9 例,卵巢黄体囊肿 4 例)。比较两组年龄、孕周、产次等一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组血清指标及经阴道超声参数比较 异位妊娠组患者的血清 VEGF 水平及经阴道超声参数 RI、PI 值显著高于非异位妊娠组($P < 0.01$),血清 E2 水平及子宫内膜厚度显著低于非异位妊娠组($P < 0.01$)。见表 2。

2.3 血清指标与经阴道超声参数相关性分析

Pearson 相关系数分析显示,异位妊娠组患者的血清 VEGF 水平与 RI、PI 值呈显著正相关($r = 0.403$ 、 0.194 , $P < 0.01$, $P < 0.05$),与子宫内膜厚度呈显著负相关($r = -0.651$, $P < 0.01$);血清 E2 水平与 RI、PI 值呈显著负相关($r = -0.518$ 、 -0.401 , $P < 0.01$),与子宫内膜厚度呈显著正相关($r = 0.820$, $P < 0.01$)。见表 3。

2.4 血清指标联合经阴道超声参数对异位妊娠的早期诊断价值分析 以血清 VEGF、E2 水平及经阴道超声参数(PI、RI、子宫内膜厚度)为检验变量,以是否异位妊娠为状态变量,取变量值为 1,绘制 ROC 曲线,血清指标 VEGF 及 E2 对异位妊娠的早期诊断效能良好(AUC=0.806、0.785);超声 RI、PI 值及子宫内膜厚度的诊断效能欠佳(AUC=0.687、0.726、0.766);而 VEGF+E2+RI+PI+子宫内膜厚度联合诊断的 AUC 及特异度明显优于各指标单独检测(AUC=0.936,特异度为 91.00%)。见图 1、表 4。

表 1 两组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of baseline data of 165 patients ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	孕周(周)	孕次(次)	产次(次)	BMI
异位妊娠组	98	30.12±4.57	7.43±2.26	2.01±0.57	1.32±0.37	27.41±3.06
非异位妊娠组	67	31.07±5.29	7.02±2.53	2.17±0.63	1.43±0.51	27.25±3.17
<i>t</i> 值		1.229	1.090	1.696	1.606	0.325
<i>P</i> 值		0.221	0.278	0.092	0.110	0.746

表 2 两组血清指标及经阴道超声参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of serum indexes and vaginal ultrasound parameters between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血清指标		经阴道超声参数		
		VEGF(pg/ml)	E2(pg/ml)	RI	PI	子宫内膜厚度(mm)
异位妊娠组	98	347.51±56.44	301.48±63.57	0.54±0.10	0.87±0.15	8.06±1.27
非异位妊娠组	67	204.35±48.51	873.52±112.45	0.40±0.08	0.78±0.10	12.53±1.65
<i>t</i> 值		16.921	41.599	9.555	4.299	18.702
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 血清指标与经阴道超声参数相关性分析

Tab. 3 Correlation analysis between serum indexes and transvaginal ultrasound parameters

指标	相关性	RI	PI	子宫内膜厚度
VEGF	<i>r</i> 值	0.403	0.194	-0.651
	<i>P</i> 值	<0.010	0.012	<0.010
E2	<i>r</i> 值	-0.518	-0.401	0.820
	<i>P</i> 值	<0.010	<0.010	<0.010

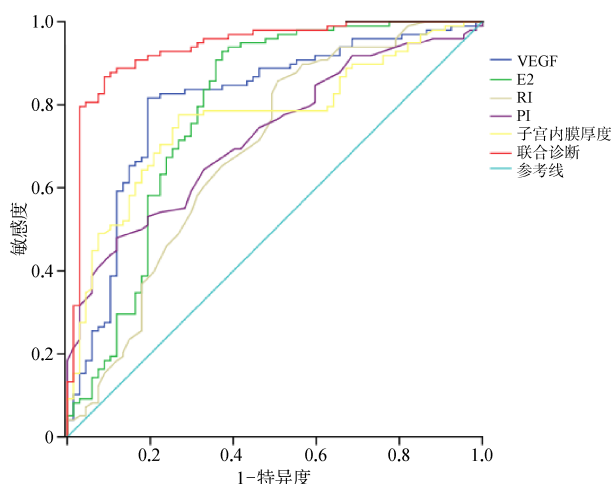


图 1 血清指标联合经阴道超声参数对异位妊娠的早期诊断 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of early diagnosis of ectopic pregnancy with serum indicators and transvaginal ultrasound parameters

3 讨论

异位妊娠为临床常见的急性妇科疾病,经阴道超声诊断附件区宫外孕囊的敏感度达 87.0%,特异度可达 94.0%,但对于早期孕囊位置不明确的异位妊娠和先兆流产,其诊断准确率明显降低^[7]。研究显示,约 20%的早期症状不典型的患者易被漏诊和误诊,影响

表4 血清指标联合经阴道超声参数对异位妊娠的早期诊断价值

Tab. 4 Value of serum indexes combined with transvaginal ultrasound parameters in early diagnosis of ectopic pregnancy

指标	AUC	cut-off 值	敏感度(%)	特异度(%)	约登指数	95%CI
VEGF	0.806	268.490 pg/ml	81.60	80.60	0.622	0.734~0.877
E2	0.785	688.415 pg/ml	92.90	62.70	0.556	0.706~0.864
RI	0.687	0.415	85.70	49.30	0.350	0.602~0.773
PI	0.726	0.895	48.00	88.10	0.361	0.650~0.802
子宫内膜厚度	0.766	10.845 mm	77.60	73.10	0.507	0.693~0.839
VEGF+E2+RI+PI+子宫内膜厚度	0.936	-	86.70	91.00	0.777	0.896~0.976

后续治疗^[8]。经阴道超声联合血清生化指标检测近年来逐渐受到临床的重视。VEGF在妊娠期胎儿滋养层细胞、胎盘内膜等组织中广泛表达,具有改变血管通透性,刺激胎盘血管形成的作用^[9]。血清E2是雌激素的主要组成成分,可一定程度反映孕期黄体功能^[10]。

本组165例异位妊娠疑似患者,最终确诊异位妊娠98例(59.39%),非异位妊娠67例(40.61%),其中98例异位妊娠患者中输卵管妊娠82例(83.67%),子宫瘢痕妊娠11例(11.22%),子宫角妊娠5例(5.10%),可见输卵管妊娠是异位妊娠的主要发病类型,这与相关报道相符^[11]。子宫角妊娠患者孕囊着床于子宫及卵巢血管交汇处,易导致宫角破裂,瘢痕妊娠患者孕囊着床于组织弹力较差的瘢痕处,一旦发生破裂,病死率较高^[12]。临床8%~31%的早孕女性在初次超声检查时无法明确妊娠位置,故寻求高效、便捷的诊断方法尤为重要^[13]。本研究发现异位妊娠组患者的血清VEGF水平显著高于非异位妊娠组,这可能与缺氧的环境可刺激血清VEGF的分泌有关。与正常宫腔内妊娠相比较,异位妊娠患者无法形成完好的蜕膜,其缺氧状况更严重,故血清VEGF水平明显升高。血清E2具有维持妊娠的作用,妊娠早期E2水平迅速升高,反映胎盘发育良好。本研究中异位妊娠组患者的血清E2水平显著低于非异位妊娠组,提示血清E2对异位妊娠的早期诊断具有一定指导意义。

经阴道超声检测异位妊娠还可通过血流显像技术观察宫腔内动脉血流信号,利于异位妊娠的早期诊断。本研究显示,异位妊娠组患者的子宫内膜厚度显著低于非异位妊娠组。这是由于子宫内膜的功能层受体内分泌激素的影响呈周期性变化,当宫腔内正常妊娠时随着胚胎着床,刺激HCG分泌,使子宫内膜明显增厚,而异位妊娠时由于胚胎着床部位绒毛发育欠佳,故子宫内膜增厚不明显^[14]。然而受临床个体差异的影响,目前尚未有超声下特定的内膜形态表现及厚度以确诊异位妊娠。超声PI、RI为代表宫腔血

流灌注的敏感性指标,其水平升高表示血流阻力高,孕囊着床处血流灌注差^[15]。异位妊娠患者由于孕囊在远离宫腔的输卵管、宫角处着床,宫腔膜没有滋养层的进入,无法刺激子宫内膜血管扩张,以增加局部血供,故本研究中异位妊娠组患者的经阴道超声RI、PI值显著高于非异位妊娠组。另外,本研究中Pearson相关分析发现,异位妊娠组患者的血清VEGF、E2水平与RI、PI值、子宫内膜厚度呈显著相关性,进一步ROC曲线显示,VEGF+E2+RI+PI+子宫内膜厚度联合诊断的AUC为0.936,特异度为91.00%,明显优于各指标单独检测。说明血清生化指标与经阴道超声检测各有优势,但二者联合应用时,可明显提高诊断效率。因此,临床应根据患者的症状、血清生化指标、超声表现等情况进行综合诊断。

综上所述,异位妊娠患者的血清VEGF、E2水平呈异常状态。临床采用血清生化指标与经阴道超声检查联合诊断可有效提高异位妊娠的早期诊断效能。本研究为单中心设计,样本量较少,研究结论局限性明显,期待后续进一步完善。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Hendriks E, Rosenberg R, Prine L. Ectopic pregnancy: diagnosis and management [J]. *Am Fam Physician*, 2020, 101(10): 599-606.
- [2] Hsu JY, Chen L, Gumer AR, et al. Disparities in the management of ectopic pregnancy [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2017, 217(1): 49.e1-49. e10.
- [3] 王玉东,陆琦.输卵管妊娠诊治的中国专家共识[J].中国实用妇科与产科杂志,2019,35(7):780-787.
Wang YD, Lu Qi. China Health Birth Science Association Oncofertility Branch. Chinese experts' consensus on diagnosis and treatment of tubal pregnancy [J]. *Chin J Pract Gynecol Obstet*, 2019, 35(7): 780-787.
- [4] 韩华,李建玲.经阴道超声联合腹部超声诊断异位妊娠与血清β-hCG、雌孕激素的关系[J].医学影像学杂志,2020,30(1): 160-163.
Han H, Li JL. Relationship between ultrasonographic features and serum β-hCG, estrogen and progesterone in patients undergoing

- transvaginal combined with abdominal ectopic pregnancy[J]. J Med Imaging, 2020, 30(1): 160-163.
- [5] 李松霖,廖珍兰.阴道彩超检测子宫内膜厚度联合血清 β -HCG与CA125检测在异位妊娠诊断中的价值[J].中国临床研究, 2018,31(3):410-412.
- Li SL, Liao ZL. Value of endometrium thickness via trans-vaginal ultrasound combined with serum β -HCG and CA125 in the diagnosis of ectopic pregnancy [J]. Chin J Clin Res, 2018, 31(3): 410-412.
- [6] 吴淑霞,董文荣,赵月华,等.阴道超声及血清 β -HCG、PAPP-A水平对早期异位妊娠的诊断价值研究[J].中国性科学,2020,29(10):57-60.
- Wu SX, Dong WR, Zhao YH, et al. The diagnostic value of trans-vaginal ultrasound and the levels of serum β -HCG and PAPP-A for early ectopic pregnancy [J]. Chin J Hum Sex, 2020, 29(10): 57-60.
- [7] 周贇,牛建梅,杨钰,等.阴道超声诊断特殊部位异位妊娠的图像特征及误诊分析[J].安徽医学,2019,40(11):1208-1211.
- Zhou Y, Niu JM, Yang Y, et al. Analysis of 302 cases of ectopic pregnancy at special sites diagnosed by transvaginal ultrasound [J]. Anhui Med J, 2019,40(11): 1208-1211
- [8] Islam A, Fawad A, Shah AA, et al. Analysis of two years cases of ectopic pregnancy [J]. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2017, 29(1): 65-67.
- [9] Su M, Hu ZY, Dong CM, et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and hypertensive disorder of pregnancy: a meta-analysis[J]. Pregnancy Hypertens, 2019, 17(7): 191-196.
- [10] 邓丽娜,郭海霞,张英,等.克龄蒙结合曲普瑞林对子宫内膜异位症血清性激素及不良反应的影响[J].中国临床研究,2018,31(3):377-379,383.
- Deng LN, Guo HX, Zhang Y, et al. Impacts of climen combined with triptorelin on serum sex hormone and adverse reaction in patients with endometriosis [J]. Chin J Clin Res, 2018, 31(3): 377-379, 383.
- [11] Shah NJ, Pereira N, Romanski PA, et al. Tubal ectopic pregnancy with undetectable initial serum β -human chorionic gonadotropin level [J]. J Minim Invasive Gynecol, 2021, 28(1): 142-145.
- [12] 范建华,何莎,杨小红,等.不同部位异位妊娠的经阴道超声图像特征及鉴别诊断分析[J].河北医药,2020,42(2):228-231.
- Fan JH, He S, Yang XH, et al. Sonographic features and application value of transvaginal ultrasound in differential diagnosis of ectopic pregnancy in different positions [J]. Hebei Med J, 2020, 42(2): 228-231.
- [13] 任琛琛,顾向应,刘欣燕,等.宫角妊娠诊治专家共识[J].中国实用妇科与产科杂志,2020,36(4):329-332.
- Ren CC, Gu XY, Liu XY, et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment of uterine horn pregnancy [J]. Chin J Pract Gynecol Obstet, 2020, 36(4): 329-332.
- [14] 李红静,方美群,吴筱花.联合检测 β -hCG、P及ET对早期异位妊娠患者的诊断价值[J].中国妇幼健康研究,2019,30(5):629-632.
- Li HJ, Fang MQ, Wu XH. Diagnostic value of combined detection of β -HCG, P and ET in early EP patients with PUL [J]. Chin J Woman Child Heal Res, 2019, 30(5): 629-632.
- [15] 孙艳芳,彭月享,蔡炜琼,等.阴道彩超联合血清 β -HCG、CK、VEGF诊断早期异位妊娠[J].中国计划生育学杂志,2020,28(12):2077-2080,2138.
- Sun YF, Peng YX, Cai WQ, et al. The value of the uterine hemo-gram imaging by transvaginal color ultrasound combined with serum β -hCG, CK and VEGF for diagnosing of early ectopic pregnancy [J]. Chin J Fam Plan, 2020, 28(12): 2077-2080, 2138.

收稿日期:2022-02-15 修回日期:2022-05-05 编辑:王国品