

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.05.013

❖ 临床研究 ❖

# 联合应用血清 CA125、IL-17 及尿碘水平在先兆流产及保胎治疗中的预测价值

陈海波<sup>1</sup>, 陈宗存<sup>2</sup>

(海南医学院第二附属医院, 1. 输血科; 2. 内分泌科, 海南 海口 570311)

**【摘要】目的:** 研究血清抗原糖链蛋白 125 (CA125)、白细胞介素-17 (IL-17) 及尿碘水平联合检测在先兆流产及保胎治疗中的预测价值。**方法:** 选取 384 例先兆流产孕妇为研究对象并予以安胎治疗, 根据妊娠结局分为难免流产组 ( $n = 82$ ) 和安胎成功组 ( $n = 302$ ), 另选取同期 86 名正常妊娠妇女为对照组。检测三组研究对象血清 CA125、IL-17 及尿碘水平, 分析三项检测指标对先兆流产结局的预测价值。**结果:** 对照组、安胎成功组及难免流产组血清 CA125、IL-17 依次升高, 尿碘依次降低, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); ROC 曲线分析三项指标对难免性流产的诊断效能, 诊断切点为 CA125: 33.34 mIU/mL, IL-17: 18.54 pg/mL, 尿碘: 106.54  $\mu\text{g/L}$ ; 曲线下面积以 CA125 (0.762) 最优, IL-17 (0.736) 次之。三项指标分别诊断难免性流产, IL-17 灵敏度 (75.61%) 较 CA125 和尿碘高, 而 CA125 特异度 (89.17%)、符合率 (86.60%)、约登指数 (0.64)、阳性预测值 (59.22%)、阴性预测值 (95.32%) 均较 IL-17 和尿碘高; 三项指标联合对 AUC (0.834)、灵敏度 (86.58%)、特异度 (90.72%)、符合率 (90.00%)、约登指数 (0.77)、阳性预测值 (66.36%)、阴性预测值 (96.97%) 均有不同程度的提高。**结论:** 先兆流产患者联合监测 CA125、IL-17 及尿碘水平对于发生难免性流产的风险评估有重要的临床应用价值。

**【关键词】** 先兆流产; 糖链抗原蛋白 125; 白细胞介素-17; 尿碘; 预测价值

**【中图分类号】** R714.21 **【文献标志码】** A

## Study on the combined application of serum CA125, IL-17 and urinary iodine levels in the outcome of threatened abortion and fetal protection treatment predictive value

CHEN Hai-bo<sup>1</sup>, CHEN Zong-cun<sup>2</sup>

(1. Department of Blood Transfusion; 2. Department of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570311, Hainan, China)

**【Abstract】Objective:** To study the predictive value of combined detection of serum carbohydrate chain protein 125 (CA125), interleukin-17 (IL-17) and urinary iodine levels in the outcome of threatened abortion and fetal care. **Methods:** 384 pregnant women with threatened abortion were selected as the research objects. According to the pregnancy outcome, they were divided into inevitable abortion group ( $n = 82$ ) and successful tocolysis group ( $n = 302$ ). Another 86 normal pregnant women in the same period were selected as the control group. The levels of CA125, IL-17 and urinary iodine of the three groups were detected, and the predictive value of the three detection indexes for the outcome of threatened abortion was analyzed. **Results:** The results showed that the levels of CA125 and IL-17 in control group, successful tocolysis group and inevitable abortion group were increased in turn, and the levels of urinary iodine in three groups were decreased in turn, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The diagnostic cut-off points of three indicators for inevitable abortion were: CA125: 33.34 mIU/mL, IL-17: 18.54 pg/mL, urinary iodine: 106.54  $\mu\text{g/L}$ , the area under the curve was CA125 (0.762) and IL-17: 106.54  $\mu\text{g/L}$  (0.736). The sensitivity of IL-17 (75.61%) was higher than that of CA125 and urinary iodine. The highest specificity (89.17%), coincidence rate (86.60%), Youden index (0.64), positive predictive value (59.22%) and negative predictive value (95.32%) of CA125 were higher than those of IL-17 and urinary iodine. AUC (0.834), sensitivity (86.58%), specificity (90.72%), coincidence rate (90.00%), Youden index (0.77), positive predictive value (66.36%) and negative predictive value (96.97%) of the three indicators were improved in varying degrees. **Conclusion:** Monitoring CA125, IL-17 and urinary iodine levels in patients with threatened abortion has important clinical application value for risk assessment of inevitable abortion.

**【Key words】** Threatened abortion; Glycosylated protein 125; Interleukin-17; Urinary iodine; Predictive value

基金项目: 海南省医药卫生科研项目 (2001032031A2004)

作者简介: 陈海波 (1976 -), 男, 副主任技师。E-mail: 531206889@qq.com

先兆流产为妊娠早期常见并发症,对女性的身心健康有着巨大的影响,主要归因于胚胎的优胜劣汰、自然选择的因素及黄体功能不足等非胚胎因素,后者影响因素如能及时纠正则预后良好<sup>[1]</sup>。目前,临床尚缺乏针对先兆流产预后评估的敏感、特异指标<sup>[2]</sup>。糖链抗原蛋白 125(carbohydrate antigen 125, CA125)为源于体腔上皮、卵巢上皮及生殖道粘膜的肿瘤抗原标志物,在羊水、母体蜕膜及胎儿绒毛腔含量较高。白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)是一种主要由活化的 T 细胞诱导炎症反应的早期启动因子,可以通过促进释放前炎症细胞因子放大炎症反应<sup>[3]</sup>。甲状腺功能减退也是先兆流产的重要原因,碘作为甲状腺激素合成的必要元素,其缺乏与先兆流产也存在关联<sup>[4]</sup>。本研究回顾性分析 384 例先兆流产孕妇临床资料,旨在探讨 CA125、IL-17 以及尿碘水平联合检测在先兆流产及其保胎治疗结局的预测价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2019 年 1 月至 2020 年 10 月海南医学院第二附属医院妇产科就诊的 384 例在孕早期(6~12 周)出现先兆流产的孕妇为研究对象,并根据保胎治疗后临床转归分为难免流产组( $n=82$ )和安胎成功组( $n=302$ )。难免流产组中,年龄 21~36 岁,平均( $28.7 \pm 3.4$ )岁;停经( $47.6 \pm 9.3$ )d,初产妇 62 例,经产妇 20 例。安胎成功组中,年龄 20~37 岁,平均( $28.4 \pm 3.7$ )岁;停经( $45.9 \pm 9.7$ )d;初产妇 198 例,经产妇 104 例。另选取 86 名同期正常妊娠妇女为对照组,年龄 22~34 岁,平均( $28.1 \pm 3.5$ )岁,停经( $46.7 \pm 9.1$ )d,初产妇 60 例,经产妇 26 例。三组研究人员在年龄、平均停经天数、初产妇及经产妇构成方面比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 1.2 纳入及排除标准

研究对象选择纳入标准:(1)先兆流产:患者伴不同程度下腹痛、阵发性腰痛、阴道流血;(2)孕周 < 28 周。排除标准:(1)多胎妊娠;(2)入选研究前有黄体酮使用史及补碘研究对象;(3)子宫畸形、卵巢囊肿、子宫肌瘤患者;(4)辅助生育技术妊娠。

### 1.3 治疗方式

先兆流产研究对象注意卧床休息,肌注黄体酮(40 mg/d)保胎治疗,定期复查 B 超,无胚芽及原始心管搏动则诊断为难免流产,胚胎发育良好为继续妊娠。

### 1.4 实验室检查

三组研究对象清晨空腹取静脉血 5 mL 送检,3 000 rpm 离心 10 min 分离血清待检。CA125 采用化学发光法,全自动化学发光仪为深圳市新产业生物医学工程有限公司 MAGLUNI X8,使用厂家配套试剂。IL-17 采用酶联免疫吸附双抗夹心法,试剂盒购自北京欣博盛生物有限公司,酶标仪为 DNM-9606(北京普朗新技术有限公司),波长 450 nm,设置标准曲线计算样本浓度。尿碘取清晨空腹 5~10 mL 尿液,比色法检测,全自动生化分析仪为 OLYMPUS AU2700。

### 1.5 统计学分析

采用统计学软件 SPSS 22.0 进行统计学分析。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较使用方差分析、SNK 法分析;计数资料以[ $n(\%)$ ]表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;受试者特征曲线分析各指标对难免流产的诊断切点及诊断效能。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组研究对象血清 CA125、IL-17 水平及尿碘水平比较

三组研究对象血清 CA125、IL-17 水平及尿碘水平经方差分析,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),组间两两比较经 SNK 法分析,对照组、安胎成功组及难免流产组血清 CA125、IL-17 水平依次升高,尿碘水平依次降低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 三组研究对象 CA125、IL-17 及尿碘水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	CA125(mIU/mL)	IL-17(pg/mL)	尿碘( $\mu\text{g/L}$ )
对照组( $n=86$ )	16.84 $\pm$ 6.43	13.21 $\pm$ 1.78	264.34 $\pm$ 18.34
安胎成功组( $n=302$ )	23.17 $\pm$ 8.74*	16.38 $\pm$ 1.86*	134.59 $\pm$ 12.67*
难免流产组( $n=82$ )	36.13 $\pm$ 9.14*#	19.86 $\pm$ 1.93*#	86.34 $\pm$ 11.55*#
F 值	116.822	268.914	4 068.532
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

\* $P < 0.05$ ,与对照组比较;# $P < 0.05$ ,与安胎成功组比较。

### 2.2 ROC 曲线分析三项指标单独及联用对难免性流产的诊断效能

ROC 曲线分析三指标对难免性流产诊断效能,诊断切点:CA125:33.34 mIU/mL,IL-17:18.54 pg/mL,尿碘:106.54  $\mu\text{g/L}$ ;曲线下面积以 CA125(0.762)最优,IL-17(0.736)次之。三项指标分别诊断难免性流产,IL-17 灵敏度(75.61%)较 CA125 和尿碘高,而 CA125 特异度(89.17%)、符合率(86.60%)、约登指数(0.64)、阳性预测值

(59.22%)、阴性预测值(95.32%)均较 IL-17 和尿碘高;以三项指标任意阳性为联合阳性,三项指标全阴为阴性,三指标联合对 AUC(0.834)、灵敏度(86.58%)、特异度(90.72%)、符合率(90.00%)、约登指数(0.77)、阳性预测值(66.36%)、阴性预测值(96.97%)均有不同程度的提高。见图1、表2。

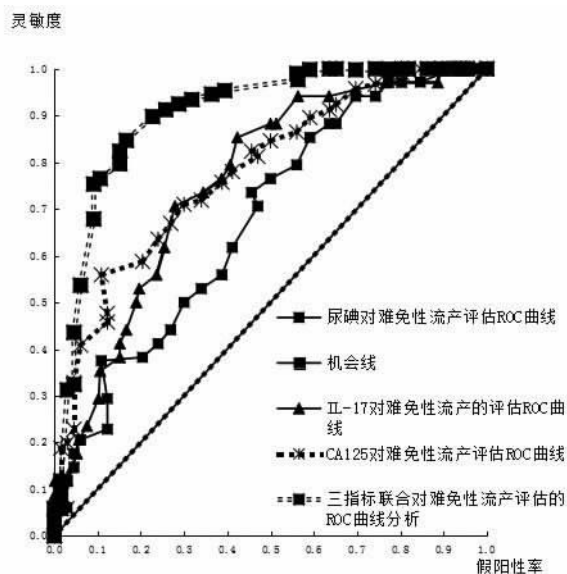


图1 ROC曲线分析三指标单独及联用对难免性流产的诊断ROC曲线分析

表2 三项指标对难免性流产的诊断效能分析

指标	CA125	IL-17	尿碘	三项指标联用
诊断切点	33.34 mIU/mL	18.54 pg/mL	106.54 μg/L	-
曲线下面积(AUC)	0.762	0.736	0.689	0.834
灵敏度(%)	74.39	75.61	67.07	86.58
特异度(%)	89.17	85.05	88.14	90.72
符合率(%)	86.60	83.40	84.46	90.00
约登指数	0.64	0.61	0.55	0.77
阳性预测值(%)	59.22	51.66	54.45	66.36
阴性预测值(%)	95.32	94.29	92.68	96.97

### 3 讨论

统计数据<sup>[5]</sup>显示,先兆流产在我国的发生率为10%~18%。先兆流产影响因素较为复杂,遗传、胚胎及母体均为常见的影响因素<sup>[6]</sup>。先兆流产80%发生于妊娠早期,在经过休息及保胎治疗后约60%可继续妊娠,早期预测及评估为改善母婴预后的关键<sup>[7]</sup>。目前,临床多依赖超声检查,但诊断的准确率并不理想,探索难免性流产预测的更灵敏检测方法一直为妇产科学研究的热点之一。

CA125源于卵巢上皮、生殖道粘膜及体腔上皮的肿瘤抗原标志物,其血清水平变化可反映母体蜕膜细胞破坏程度。本研究显示,难免性流产组患者血清CA125、IL-17水平均显著高于安胎成功组及对照组。母体蜕膜、羊水及胎儿绒毛膜均含大量CA125,滋养层细胞与蜕膜分离或蜕膜细胞破坏时,CA125渗透入血,其血清水平升高。临床也有研究<sup>[8]</sup>证实,CA125升高与流产有关,可作为难免性流产的有效评估指标。IL-17由Th17细胞产生,Th17细胞与机体的免疫排斥反应及病理性妊娠关系密切。研究<sup>[9]</sup>表明,妊娠类似于同种异体移植,母胎免疫耐受平衡紊乱是先兆流产的主要因素之一。IL-17为机体重要的致炎因子,其生理作用在于介导慢性炎症反应,妊娠免疫及诱发自身免疫疾病。Chan<sup>[10]</sup>研究显示,正常妊娠仅需少量Th细胞及稳定的IL-17表达,IL-17水平升高及Th17细胞失衡均与病理性妊娠相关;Nakashima等<sup>[11]</sup>也表示,难免性流产患者蜕膜中IL-17<sup>+</sup>细胞明显增多,且与中性粒细胞呈正相关。

母婴甲状腺功能减退也是先兆流产的重要因素之一<sup>[12]</sup>。碘为合成甲状腺激素的必需微量元素,碘缺乏可造成胎儿甲状腺功能减弱继而导致智力、体格发育不良,妊娠妇女正常的碘营养状态为母婴健康的重要保障。本研究提示,尿碘的含量在安胎成功组及难免性流产患者中均降低,难免性流产组更为显著。尿碘反应了妊娠妇女机体碘的摄入情况。而妊娠母体甲状腺功能不同程度的变化也导致碘需求量的变化,甲状腺功能的改变对母体影响较小,对胎儿的影响却较为强烈<sup>[13]</sup>,妊娠妇女的碘水平对胎儿甲状腺功能及个体的发育状态有重要的评估价值。另有临床研究<sup>[14]</sup>证实,对碘水平低下妊娠妇女进行适量的碘补充,可纠正60%因碘缺乏造成的不良妊娠结局。

ROC曲线为根据一系列不同决定阈、以灵敏度为纵坐标、假阳性率为横坐标绘制的曲线,研究中用于诊断界限值的确定及多种诊断试验的性能比较。本研究表明,血清CA125、IL-17水平及尿碘水平均与难免性流产关系密切,单项指标诊断以CA125的AUC最优、IL-17灵敏、CA125的特异性较好。三项指标联合诊断难免性流产的效能均有不同程度的提高。

综上所述,先兆流产患者联合监测CA125、IL-17及尿碘水平对于发生难免性流产的风险评估有重要的临床应用价值。

(下转第631页)