

· 技术与方法 ·

检测宫颈分泌物中的胎盘 α_1 微球蛋白诊断胎膜早破的价值邵春云¹, 宋 婧²

(1. 上海华东疗养院妇女保健科 214000; 2. 江苏省无锡市第四人民医院妇产科 214000)

摘要:目的 通过建立和验证胎盘 α_1 微球蛋白含量检测试纸条法诊断胎膜早破(PROM)的方法,提高 PROM 临床诊断的灵敏性和特异性。方法 将研究对象分为 3 组:确诊破水组($n=40$)、确诊未破水组($n=40$)、可疑破水组($n=120$)。本次研究将采用临床上常规使用的两种胎膜破裂检测方法(硝嗪试纸法、积液法)作为对照组,当结果可疑时行羊膜镜检查;胎盘 α_1 微球蛋白含量检测作为研究组。并将两者结果进行对比,从统计学方面判定研究组与对照组的诊断价值差别。结果 检测胎盘 α_1 微球蛋白诊断 PROM 的敏感性、特异性、阳性预测值分别为 98%、100%、100%,硝嗪试纸法和(或)积液法的敏感性为 85%,特异性为 75%,阳性预测值均为 80%。检测胎盘 α_1 微球蛋白诊断 PROM 的敏感性、特异性、阳性预测值均显著高于硝嗪试纸法和(或)积液法。结论 检测宫颈分泌物中的胎盘 α_1 微球蛋白诊断胎膜早破有较高价值,该方法指示 PROM 发生的准确率接近 100%。检测胎盘 α_1 微球蛋白诊断 PROM 的准确性高,操作简便。

关键词:胎盘;微球蛋白;胎膜早破

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.16.021

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)16-1617-02

Value of detecting placenta microglobulin α_1 in cervical secretion to diagnose premature rupture of membranesShao chunyun¹, Song jing²

(1. Department of Women's Health Care, Shanghai Huadong Sanatorium, Wuxi, Jiangsu 214000, China;

2. Department of Gynaecology and Obstetrics, No. 4 People's Hospital of Wuxi City, Wuxi, Jiangsu 214000, China)

Abstract: Objective To increase the sensitivity and specificity of placenta microglobulin α_1 for diagnosing premature rupture of membranes(PROM) by establishing and verifying the detection strip method. **Methods** The study subjects were divided into 3 groups, the rupture of membrane group($n=40$), the unrupture of membrane group ($n=40$) and the suspicious rupture of membrane group($n=120$). Two kinds of detection method (nitrazine paper test and effusion method) routinely used in clinic were as the control group. When the results were suspicious, the amniocentesis was adopted. The detection of placenta microglobulin α_1 was used as the study group. The detection results were compared between the two groups and the difference of diagnostic value was statistically judged between the study group and the control group. **Results** The sensitivity, specificity and positive prediction value for diagnosing PROM were 98%, 100% and 100% in the detection of placenta microglobulin α_1 , and 85%, 75% and 80% in the nitrazine paper test and the effusion method. The sensitivity, specificity and positive prediction value in the detecting placenta microglobulin α_1 for diagnosing PROM all were higher than those in the two conventional methods. **Conclusion** Detecting placenta microglobulin α_1 in cervical secretion to diagnose PROM has higher value, in which, the accuracy indicating PROM occurrence approaches to 100%. Using this method to diagnose PROM has high accuracy with simple operating.

Key words: placenta; microglobulin; fetal membranes, premature rupture

胎膜早破(premature rupture of membranes, PROM)是产科最常见的并发症,准确、及时地诊断 PROM 是降低孕产妇和新生儿感染率、死亡率的关键。目前临床上有多种诊断方法,但灵敏度、特异性不高,易导致假阳性患者的过度治疗或者延误假阴性者的治疗时机。胎盘 α_1 微球蛋白在羊水中的浓度很高,而正常孕妇的宫颈分泌物中浓度很低。当发生胎膜早破时,胎盘 α_1 微球蛋白由羊水中渗漏到宫颈阴道中。若宫颈分泌物中的胎盘 α_1 微球蛋白浓度大幅升高,可说明 PROM 发生。本研究将采用临床上常规使用的两种胎膜破裂检测方法(硝嗪试纸法、积液法)作为对照组,当结果可疑时行羊膜镜检查;胎盘 α_1 微球蛋白含量检测作为研究组。并将两者结果进行对比,从统计学方面判定研究组与对照组的一致性和相关性,通过建立和验证胎盘 α_1 微球蛋白含量检测试纸条法诊断 PROM 的方法,提高 PROM 临床诊断的灵敏性和特异性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2009 年 1 月至 2010 年 1 月在无锡市第四人民医院产科就诊的孕产妇,孕周在 28~40 周,确诊已胎膜破裂、确诊胎膜未破裂、临床和实验室检查怀疑胎膜破裂的 3

组孕妇参与,即确诊破水组($n=40$)、确诊未破水组($n=40$)、可疑破水组($n=120$),共 200 例,患者一般资料比较,见表 1,差异无统计学意义,具有可比性。

表 1 患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	孕产妇年龄(岁)	孕周
确诊破水组	40	24.5 \pm 1.5	32.2 \pm 0.7
确诊未破水组	40	23.8 \pm 1.7	32.8 \pm 0.8
可疑破水组	120	24.8 \pm 1.3	30.4 \pm 0.6
χ^2		2.54	3.74
P		>0.05	>0.05

1.2 方法

1.2.1 确诊标准 (1) 孕妇突感有较多液体从阴道流出,可混有胎脂及胎粪。肛诊上推先露部,阴道流液量增加;(2) 阴道窥器检查可见液体自宫颈口流出或阴道后穹窿有较多混有胎脂胎粪的液体;(3) 采用硝嗪试纸检测宫颈阴道分泌物 pH>7.0。以上 3 项中,2 项以上阳性者诊断为 PROM^[1]。

1.2.2 纳入标准 本次研究将邀请前来产科就诊、孕周在 28~40 周、有胎膜破裂迹象、症状或怀疑胎膜破裂的孕妇参与。当出现以下情况时(以临床医生诊断为准),需要检查胎膜是否

表 2 3 组用不同方法检测的阳性结果例数

方法	破水 (n=40)		确诊未破水 (n=40)		可疑破水 (n=120)	
	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
硝嗒试纸法和/或积液法	34	6	10	30	40	80
胎盘 α_1 微球蛋白含量检测	39	1	0	40	57	63
χ^2	9.36		10.27		11.34	
P	<0.05		<0.05		<0.05	

发生破裂[包括 PROM 和非足月妊娠之胎膜早破 (preterm premature rupture of membrane, PPRM)]: 阴道分泌增加或变得湿滑, 尤其是那些存在早产风险的孕妇; 腹部受到损伤, 如摔倒、殴打、胃部震动等, 可能导致胎膜破裂 (可见或不可见羊水泄漏); 根据临床检查或超声检查怀疑胎膜破裂。

1.2.3 排除标准 (1) 胎盘前置; (2) 中等量或多量的阴道流血; (3) PROM/PPROM 评估前刚刚进行过阴道指检; (4) 已临产者。

1.2.4 实验方法 本次研究将采用临床上常规使用的两种胎膜破裂检测方法 (硝嗒试纸法、积液法) 作为对照组, 均需放置阴道窥器, 从阴道上 1/3 取材。当结果可疑时行羊膜镜检查; 胎盘 α_1 微球蛋白含量检测作为研究组。并将两者结果进行对比, 从统计学方面判定研究组与对照组的一致性和相关性。(1) 患者签署知情同意书; (2) 医务人员用随产品提供的阴道消毒试纸和溶剂瓶进行胎盘 α_1 微球蛋白含量测试采样; (3) 研究人员进行胎盘 α_1 微球蛋白含量测试 (样品由医务人员提供), 查看显示/记录显示/判读结果, 方法见后; (4) 胎盘 α_1 微球蛋白含量测试取样后, 由医务人员借助于阴道窥器对患者进行硝嗒试纸法、积液法检查, 结果可疑时行羊膜镜检查; (5) 医务人员将第 4 步的结果记录下来, 填写临床方案; (6) 如果阴道积液法、硝嗒试纸法均为阳性, 临床诊断胎膜破裂, 结果可疑者, 行羊膜镜检查。按照临床诊疗常规对患者进行诊治。第三方人员将数据输入数据库, 并进行对比分析。

1.3 统计学处理 采用 SPSS14.0 统计软件包进行数据处理与分析, 使用卡方检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义; 使用贝叶斯公式计算敏感性 (%)、特异性 (%)、阳性预测值 (%)。

2 结 果

2.1 临床确诊的 40 例 PROM 孕妇胎盘 α_1 微球蛋白 39 例为阳性; 硝嗒试纸法和/或积液法阳性者 34 例。40 例临床确诊未破水的对照组孕妇 α_1 微球蛋白检测全部为阴性, 硝嗒试纸法和/或积液法 30 例阴性, 经卡方检验差异有统计学意义。120 例临床疑似 PROM 孕妇胎盘 α_1 微球蛋白检测 57 例为阳性, 实际患病 57 例; 40 例硝嗒试纸法和/或积液法阳性, 其中实际患病 32 例, 见表 2。胎盘 α_1 微球蛋白含量检测阳性率明显高于阴道积液法、硝嗒试纸法。

2.2 胎盘 α_1 微球蛋白、硝嗒试纸法和/或积液法的敏感性分别为 98% 和 85%, 特异性分别为 100% 和 75%; 阳性预测值分别为 100% 和 80%。检测胎盘 α_1 微球蛋白的敏感性、特异性和阳性预测值均显著高于阴道积液法、硝嗒试纸法。

3 讨 论

PROM 主要是指在临产前发生的胎膜破裂。PROM 在国内的发生率为 2.7%~17.0%, 在所有妊娠中 PPRM 发生率为 2.0%~3.5%^[2], 是早产的最常见原因^[3], 占早产的 30%~40%。晚期早产指妊娠 34~36 周之间发生分娩, 国外报道发生率为 5%~15%, 且近年有增加趋势^[4]。临床上常采用期待

疗法或羊膜腔封闭法处理 PROM, 但是围生期死亡率仍不确定^[5]。PROM 可引起早产、脐带脱垂及母儿感染, 是当前产科临床遇到的最为棘手的治疗难点之一。PROM 一旦发生, 若处理不当可危及母儿生命。因此, 对 PROM 进行及时、正确的诊断非常关键。但现在临床由于诊断方法不同, 而使诊断率有较大的差异, 容易导致在处理上给予假阳性病例不必要的干预 (如引产、剖腹产等)。反之, 让假阴性者盲目地等待。当前临床检查方法^[6]有: 1. 阴道积液 (流水) 法: 阴道存在可见积液 (混有胎脂胎粪), 或者从宫颈口见到明显渗液, 强烈支持胎膜破裂的诊断。然而, 并不是每个患者都有明显积液, 临床上存在一部分隐性 PROM (破口小、破裂点位置高、流液量少), 这些患者缺乏此表现。2. 羊水结晶方法: 收集羊水涂抹玻片后在显微镜下观察到羊齿状结晶, 考虑 PROM。但由于玻片容易被指纹、精液和宫颈黏液污染, 可能出现假阳性。干燥拭子或标本被血液污染可能造成假阴性。3. 硝嗒试纸法: 利用羊水为碱性液体, 而 pH 试纸在碱性液体中变蓝的原理。而当阴道中出现碱性液体, 如尿液、血液、精液、阴道细菌炎症或滴虫炎症等时, 会出现假阳性。当 3 种条件均满足时可以确诊为胎膜破裂, 如果以上 3 种情况中任何一种出现, 可以怀疑为胎膜破裂。但临床经验证明, 诊断胎膜破裂并非必须要满足所有 3 种条件, 当三者中有 2 项者存在时, 可认为有临床相关性。当诊断标准没有满足, 产生胎膜破裂的假阳性和假阴性时, 得出的诊断结果往往是模棱两可的。诊断不能下结论时, 可能需要采用羊膜镜检查或羊水穿刺注射染料 (伊文斯蓝或荧光素) 以确定是否为阳性, 但此方法对孕妇有创伤 (需要羊膜腔穿刺), 而且费用昂贵。同时羊膜腔穿刺对孕妇有一定的风险。

针对传统方法的局限性, 一些免疫和炎症指标, 如白介素-2、基质金属蛋白酶-8^[7-9]、阴道冲洗液人绒毛膜促性腺激素、羊水甲胎蛋白、宫颈分泌物胎儿型纤维连接蛋白、宫颈分泌物胰岛素样生长因子结合蛋白^[10] 和胎盘 α_1 微球蛋白^[11] 等用于 PROM 诊断越来越受到关注。

胎盘 α_1 微球蛋白是羊水中主要的蛋白质之一, 当发生胎膜破裂时, 羊水水中的胎盘 α_1 微球蛋白可通过胎膜破口漏出到宫颈、阴道中, 成为胎膜早破的检测标志。胎盘 α_1 微球蛋白在羊水水中的浓度很高, 而正常孕妇的宫颈分泌物中浓度很低, 宫颈黏液、精液和尿液及阴道炎症对实验均无影响。本研究结果表明, 该指标诊断 PROM 的灵敏度为 98%, 特异性达 100%, 阳性预测值为 100%, 显著敏感于阴道积液法、硝嗒试纸法。胎盘 α_1 微球蛋白检测结果在判断 PROM 上有相当高的阳性预测值 (100%), 增强了胎盘 α_1 微球蛋白诊断 PROM 的可靠性。在疑似 PROM 120 例患者中有 57 例胎盘 α_1 微球蛋白阳性, 数小时后再检测仍为阳性, 且出现了明显的临产症状, 均在检测阳性后 24 h 内分娩, 而 63 例阴性孕妇 24 h 内无 1 例有临产症状, 并多次检测仍为阴性结果。检测胎 (下转第 1622 页)

实。本研究还发现,高血压前期组 TG 超标率男性为女性的 2.8 倍,这与王薇等^[13]对中国 11 省市 35~64 岁人群 TG 分布研究结果一致。

此外,本研究也有不足之处,因为属于横断面研究,只能确定高血压前期及其危险因素的关联性,不能确定其因果性。

总之,此研究显示了重庆地区高血压前期的发病情况与相关因素,也进一步证实了超重与肥胖和高血压前期的发病密切相关。因此,改变生活方式、控制体质量在适宜范围可以有效地预防高血压前期和延缓高血压及心脑血管疾病的发生。此外,对于合理评价高血压前期人群的血脂水平并对不同性别人群给予适当方式干预,还需要进一步研究。

参考文献:

- [1] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report [J]. *JAMA*, 2003, 289(19): 2560-2572.
- [2] 广东省糖尿病流行病学调查协作组. 腰围/身高比值: 预测糖尿病和高血压的有效的腹型肥胖指标[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2004, 20(3): 272-273.
- [3] 刘丽, 王文. 高血压前期的临床研究进展[J]. *中华高血压杂志*, 2006, 14(11): 867-868.
- [4] Sun Z, Zheng L, Xu C, et al. Prevalence of prehypertension, hypertension and associated risk factors in Mongolian and Han Chinese populations in Northeast China [J]. *Int J Cardiol*, 2008, 128(2): 250-254.
- [5] Choi KM, Park HS, Han JH, et al. Prevalence of prehypertension and hypertension in a Korean population; Ko-

rean National Health and Nutrition Survey 2001 [J]. *J Hypertens*, 2006, 24(8): 1515-1521.

- [6] 周新. 应重视血脂指标的联合监测与综合分析[J]. *中华检验医学杂志*, 2005, 28(1): 8-9.
- [7] 周慧, 胡晓抒, 郭志荣, 等. 高血压前期的血压水平与多代谢异常的关系[J]. *中华流行病学杂志*, 2005, 26(11): 892-896.
- [8] Lin SJ, Lee KT, Lin KC, et al. Prevalence of prehypertension and associated risk factors in a rural Taiwanese adult population [J]. *Int J Cardiol*, 2010, 144(2): 269-273.
- [9] Sun Z, Zheng L, Wei Y, et al. The prevalence of prehypertension and hypertension among rural adults in Liaoning province of China [J]. *Clin Cardiol*, 2007, 30(4): 183-187.
- [10] 石洁. 高血压前期研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2009, 30(4): 563-565.
- [11] Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study [J]. *Lancet*, 2001, 358(9294): 1682-1686.
- [12] Grotto I, Grossman E, Huerta M, et al. Prevalence of prehypertension and associated cardiovascular risk profiles among young Israeli adults [J]. *Hypertension*, 2006, 48(2): 254-259.
- [13] 王薇, 赵冬, 吴兆苏, 等. 中国 11 省市 35~64 岁人群血清三酰甘油分布特点及与其他心血管病危险因素关系的研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2001, 22(1): 26-29.

(收稿日期: 2011-10-09 修回日期: 2012-01-06)

(上接第 1618 页)

盘 α_1 微球蛋白诊断 PROM 与孕龄大小无关, 对足月及未足月妊娠孕妇具有同样的诊断价值。本研究检测宫颈阴道分泌物胎盘 α_1 微球蛋白的方法为快速免疫层析法, 且能检测出临床尚未发觉的微小破膜。本方法操作简单、快速和准确, 费用低廉, 可用于床边检验。检测胎盘 α_1 微球蛋白诊断 PROM 准确性高, 操作简便, 有望成为 RPOM 诊断的金标准。因此, 结合对 PROM 的临床诊断开展研究, 具有很高的价值和意义。

参考文献:

- [1] 张志诚. 临床产科学[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1994: 222-223.
- [2] 李丽军. 晚期早产胎膜早破 166 例分析[J]. *天津医药*, 2009, 37(8): 707-708.
- [3] 王瑜. 325 例早产临床分析[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2009, 24(1): 89-90.
- [4] 乐杰. 妇产科学[M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 92-94.
- [5] Cobo T, Borrell A, Fortuny A, et al. Treatment with amniopatch of premature rupture of membranes after first-trimester chorionic villus sampling [J]. *Prenat Diagn*,

2007, 27(11): 1024-1027.

- [6] 丰有吉. 妇产科学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 101-102.
- [7] Balemans W, Van Hul W. Extracellular regulation of BMP signaling in vertebrates: a cocktail of modulators [J]. *Dev Biol*, 2002, 250(2): 231-250.
- [8] El-Shazly S, Makhseed M, Aizieh F, et al. Increased expression of pro-inflammatory cytokines in placentas of women undergoing spontaneous preterm delivery or premature rupture of membranes [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2004, 52(3): 45-48.
- [9] Ishida Y, Konda T, Takayasu T, et al. The involvement of cross-talk between IL-2 and TNF- β in the skin wound-healing process [J]. *J Immunol*, 2004, 172(2): 1848-1852.
- [10] 任丽芳, 曾艳, 包磊, 等. 基质金属蛋白酶-9 和金属蛋白酶组织抑制因子-2 在胎膜早破胎膜中的表达及意义[J]. *中国妇幼保健*, 2008, 23(2): 248-250.
- [11] 朱素花, 杨文东. 胎膜早破的快速诊断及临床观察与护理[J]. *吉林医学*, 2009, 30(2): 124-126.

(收稿日期: 2011-10-11 修回日期: 2011-12-24)