

分泌,也不会从肾小管重新进入血液,并且又不受年龄、性别、炎症、肌肉量的影响,因此被认为是检测 GFR 的一种理想指标。近几年研究充分说明了 CysC 参与了人体系统诸多的病理、生理过程,它的作用机制涉及抗炎、抑制酶原与激素前体的活性等,随着目前 CysC 的检测技术不断提高,有可能在某些疾病中成为诊断与检测的分子指标。目前,不仅已搞清楚它的结构,简化其复杂的检测程序,而且也把研究的重点转向其在临床多领域方面的应用。随着分子生物学技术的发展,CysC 的检测技术也不断提高,尤其是快速、自动的检测方法的出现,为临床的研究和应用提供了技术上的可能性。CysC 不但在肾脏疾病中显示出它的特异性,而且人们发现它与心血管疾病、中枢神经系统疾病、肿瘤等各种疾病的发生、发展都有关。相信随着对 CysC 的研究不断深入,CysC 将会显示出越来越重要的临床价值。当然,CysC 与疾病的关系还需要更深入的研究,以进一步明确其作用的确切机制。在今后的实践中,应注意检测方法的标准化问题,观察血清 CysC 浓度在不同肾脏疾病状态下的变化规律,应在更多的人群内测定血清 CysC 浓度,以分析是否存在年龄及性别相关的差异;从而最终确定 CysC 的敏感性 & 特异性^[17]。

参考文献

- [1] Janowski R, Kozak M, Jankowska E, et al. Human cystatin C, an amyloidogenic protein, dimerizes through three-dimensional domain swapping[J]. Nat Struct Biol, 2001, 8(4): 316-320.
- [2] 张祯, 王晓朋. 血清胱抑素 C 与尿微量清蛋白检测对早期糖尿病肾损害的意义[J]. 中国医学检验杂志, 2008, 9(1): 36-37.
- [3] Risch L, Herklotz R, Blumberg A, et al. Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients[J]. Clin Chem, 2001, 47(11): 2055-2059.
- [4] Bökenkamp A, van Wijk JA, Lentze MJ, et al. Effect of corticosteroid therapy on serum cystatin C and beta2-microglobulin concentrations[J]. Clin Chem, 2002, 48(7): 1123-1126.
- [5] Le Bricon T, Thervet E, Froissart M, et al. Plasma cystatin C is superior to 24 h creatinine clearance and plasma creatinine for estimation of glomerular filtration rate 3 months after kidney transplantation[J]. Clin Chem, 2000, 46(8 Pt 1): 1206-1207.
- [6] 任爱英, 王凡. 血清胱抑素 C 的临床应用及研究[J]. 检验医学与临床, 2008, 5(1): 32-34.
- [7] 王生余, 曾彩虹, 刘志红. 血清胱抑素 C——评价肾功能的新指标[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2006, 15(4): 366-369.
- [8] 王玉娟, 王立维, 高广智. 血清胱抑素 C 在 2 型糖尿病早期肾损伤中的临床意义[J]. 中国现代医生, 2008, 46(17): 110.
- [9] 谢丽莉. 血清胱抑素 C 检测与肾移植[J]. 中国医学检验杂志, 2007, 12(8): 439.
- [10] 栗宏伟. 血清胱抑素 C 在肾移植患者肾功能监测中的作用[J]. 国外医学: 移植与血液净化分册, 2004, 2(1): 31.
- [11] Poege U, Stoschus B, Stoffel-Wagner B, et al. Cystatin C as an endogenous marker of glomerular filtration rate in renal transplant patients[J]. Kidney Blood Pressure Res, 2008, 26(1): 55-60.
- [12] Thervet E, Le Bricon T, Hugot V, et al. Early diagnosis of renal function recovery by cystatin C in renal allograft recipients[J]. Transplant Proc, 2000, 32(8): 2779.
- [13] 孙世荣, 邹晓辉, 董强. 肾功能衰竭患者血清胱抑素 C 含量测定的临床意义[J]. 吉林医学, 2009, 30(7): 610.
- [14] 王清平, 顾建文, 黄健伟. 血清胱抑素 C 检测对肝肾综合征的诊断价值[J]. 中国实验诊断学, 2007, 12(11): 1645.
- [15] 林立平, 匡霞. 早期糖尿病肾病患者血清胱抑素 C 变化及意义[J]. 山东医药, 2009, 49(7): 79.
- [16] 刘洪正, 刘刚. 尿胱抑素 C 在糖尿病肾小管损伤早期诊断的价值[J]. 中国医学检验杂志, 2008, 6(9): 144.
- [17] 段晓星, 张国光, 梦雅平. 血清胱抑素 C——评价肾功能的新指标[J]. 内蒙古医学杂志, 2009, 41(1): 73-76.

(收稿日期: 2011-07-06)

孕妇胎膜早破及其实验室诊断的进展

金慕华, 余娟 综述, 谢建渝[△], 王淑琴 审校(重庆现代女子医院检验科 400060)

【关键词】 胎膜早破; 实验室诊断; 早产

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2011. 23. 039 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2011)23-2890-03

我国将早产定义为: 自末次月经第 1 天开始计算, 妊娠在 28 周至小于 37 周终止者^[1]。胎膜早破(premature ruptuer of membrane, PROM)是指孕妇临产前胎膜破裂, 是产科一种常见并发症, 处理不当可危及母婴生命, 引起宫内感染、早产、胎儿宫内窘迫、窒息死亡, 是母婴患病和死亡的主要原因之一, 其发生率为 10%^[2]。用快速、准确、简单、有效的方法来诊断 PROM, 对预防孕妇 PROM 引起的早产、改善结局均有极其重要的意义。因诊断的方法不同, 诊断率也有较大的差异, 故采取能快速、准确的诊断是正确处理 PROM 的前提。目前临床诊断方法有: 阴道窥器检查和指检法; 影像超声诊断包括 B 超

诊断和宫颈的超声诊断。实验室的诊断方法有理化检查(包括酸碱度 pH 值检测、羊齿状结晶、涂片染色)和免疫学方法的检测(包括胰岛素样生长因子结合蛋白-1、胎儿纤维结合蛋白、催乳素、C-反应蛋白、基质金属蛋白酶、唾液雌三醇等方法)。现就孕妇 PROM 临床及其实验室诊断的进展作一介绍。

1 PROM 的临床诊断

1.1 阴道窥器检查 阴道窥器检查分西蒙阴道窥器和克斯叩阴道窥器检查两种方法。该方法因是肉眼观测, 只有在有大量羊水流出现时, 能直观的反映, 但不能反映出微量的 PROM。

1.2 指检法 Volumenien 等^[3]研究发现, 宫颈长度小于或等

于 2.5 cm; 宫颈指数大于或等于 0.8 时, 可以为先兆早产的预测值, 它们的敏感性分别为 96.78% 和 100%^[4]。阴道检查中, 指检具有惟一独立的危险因素, 与阴道指检相比, 超声检查不会增加对早产的预测价值。指检在宫口为开的情况下, 只能触及宫颈阴道位置, 无法评价宫颈内口的改变, 且宫颈的软硬、长短和宫颈开口的程度受人为主观因素的影响, 重复性差。阴道窥器检查容易引起子宫收缩, 有致 PROM 的危险, 故该方法不推荐使用。

1.3 B 超诊断 主要是通过 B 超对羊水量的变化和羊水分分布情况的观察协助诊断。如与近期或近几天 B 超羊水量相比较明显减少, 可以帮助诊断 PROM; 羊水量分布局限, 如第 1 天羊水池和第 2 天羊水池径线差距较大, 可以协助诊断 PROM。

1.4 宫颈的超声检测 目前首选是阴道探查。当使用阴道 B 超有禁忌时, 如 PROM、前置胎盘、不明原因的阴道出血等, 可选会阴检查。目前国内外多用宫颈长度和宫颈内口漏斗的宽度作为评分, 用来作为判断早产的指标。随着宫颈长度的缩短, 发生胎膜破裂、早产的危险性也在增加^[5-6]。Hebbar 和 Samjhana^[5] 对妊娠 20~24 周无症状的 200 例单胎孕妇进行检查, 发现宫颈长度小于 25 mm 时, 其 PROM 引起早产的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别是 77%、95%、56% 和 98%。而 Leung 等^[6] 对 800 例妊娠 18~22 周单胎孕妇研究发现, 宫颈长度小于 27 mm 时, 发生 PROM 的危险性最大。多数研究者认为在妊娠 14 周左右检测的宫颈长度与分娩孕周无关^[7-8]。对于双胎、多胎的孕周及宫颈长度的临界值尚无较多报道。宫颈超声测量需要专门的技术, 受操作者的技术和仪器质量的影响, 可能出现技术上的缺陷而导致结果的不准确, 故目前需结合其他实验室检查来提高诊断价值。

2 PROM 实验室检测及其进展

2.1 理化检查

2.1.1 酸碱度 pH 值检测 羊水的 pH>7.0, 阴道分泌物 pH 4.5~5.5, 用石蕊试纸测量阴道内液体的酸碱度, 若 pH>7.0 则为 PROM, <7.0 则不做 PROM 的诊断。该试验会受到血液、尿液、精液的影响。当有大量的血液时, 会造成假阳性结果; 当流出的羊水量较少时, 会造成假阴性结果。该方法的灵敏度和特异性都不高, 而且干扰大。其假阴性、假阳性结果都会影响临床诊断。

2.1.2 羊齿状结晶 阴道分泌物与羊水的区别在于羊水中以无机盐为主, 同时羊水中含有胎儿脱落的细胞, 阴道分泌物中则含有大量蛋白质。将阴道后穹窿或子宫颈口流出的液体涂片, 将涂片缓慢烘干后镜检可见到羊齿状结晶或金鱼草样结晶, 可以诊断为 PROM。该方法的敏感性是 60%^[9], 但均受尿液、精液、血液等的干扰, 假阳性率高, 且需大量的羊水, 也检测不出微小的 PROM。因此, 寻找新的敏感的检测手段是实验室和产科医生的一个重要课题。

2.1.3 涂片染色 将涂片在乙醇灯上加热 30 s, 如为白色或灰白色无机盐结晶, 则为 PROM。将涂片进行苏丹Ⅲ染色, 涂片中可以见到橘红色胎儿皮脂腺细胞, 即为 PROM。

2.2 免疫学方法的检查

2.2.1 胰岛素样生长因子结合蛋白-1 (IGFBP-1) 又称胎盘蛋白-12、A1 妊娠相关内膜球蛋白, 相对分子质量是 25×10^3 , 其基因位于 7Q14-P12, 是胰岛素和孕酮依赖蛋白, 因其磷酸化程度不同而有五种异构体^[10], 主要以磷酸化与非磷酸化的形式存在。妊娠早期, 母体血清、羊水及蜕膜组织中以非磷酸化的 IGFBP-1 为主; 中晚孕期, 母体血清、蜕膜组织中以高度磷酸化 IGFBP-1 为主。IGFBP-1 作为一种“内分泌”因子, 通过调

节血清胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 的生物利用度来调节 IGF 介导的组织代谢; 它在女性生殖系统中起重要作用, 特别是对排卵、受精卵着床到胎儿分娩出的过程。妊娠期的 IGFBP-1 主要由蜕膜细胞、母体肝脏、卵巢颗粒细胞合成并分泌, 随着妊娠周数的变化, IGFBP-1 的浓度在妊娠中期达到高峰, 然后缓慢下降, 产前再次升高。妊娠期的母体中 IGFBP-1 水平比未妊娠的妇女高 2 倍甚至更多, 但比羊水中 IGFBP-1 的浓度低几个数量级, 胎儿血清中 IGFBP-1 的浓度见于二者之间^[11]。发生 PROM 时, 存在羊水中由蜕膜细胞合成, 临产时蜕膜与绒毛膜分离, 蜕膜细胞碎片漏到宫颈黏液中。通过对 IGFBP-1 的检测, 该试验阳性可以作为 PROM 的重要诊断标志^[12]。

IGFBP-1 的检测现在使用快速免疫层析法, 其特异性强, 只针对母体羊水水中的胰岛素样生长因子结合蛋白-1, 灵敏度高, 可检测出 1 μ L 的羊水。不需要特殊的仪器, 检测结果一目了然, 能检测出阴道分泌物中的非磷酸化 IGFBP-1。据李爱茜和杨文东^[13] 报道此方法的阳性检测率为 100.0%, 阴性检测率为 93.1%, 敏感性、特异性分别为 98.3%、100.0%。此方法所用体液较少, 标本容易留取, 不受人为因素的影响, 宫颈黏液、精液和尿液对实验均无影响。在羊水中 IGFBP-1 的浓度极高, 比母亲血液中高 100~1 000 倍。所以该方法简单、快速 (只需 5 min)、灵敏, 无需特殊设备, 也无需对操作人员进行特殊培训, 在床边即可操作, 数分钟内可得到试验结果。特别对门诊、急诊患者和病房的疑难病例, 能检测出临床不能发觉的微小破膜, 大大提高诊断的准确率和敏感性, 降低早产的风险。

2.2.2 胎儿纤维结合蛋白 (fetal fibronectin, FFN) 是胎盘绒毛蜕膜组织合成的一种蛋白质, FFN 是纤维结合素的一个亚型, 是由妊娠组织或某些人类肿瘤组织产生的高分子, 主要分布在绒毛-胎盘子宫连接处、绒毛膜间质及羊水中, 在胎盘与子宫蜕膜的相互黏附和保护方面起着重要作用, 羊水中 FFN 的浓度是血清中的 10 倍。在正常妊娠早期, FFN 可有少量漏出, 正常妊娠中期后绒毛膜和包蜕膜融合, FFN 不再漏出。分娩发作前由于子宫收缩或机械性创伤使绒毛膜自子宫壁发生错位分离, FFN 渗入羊水和子宫颈管中, 从而漏入到阴道后穹窿分泌物中, 在妊娠 24~37 周则不能被检测出, 如在此期间从宫颈阴道分泌物检测出 FFN, 则显示有早产的危险。阴道分泌物中 FFN 检测也可应用于早产预测。当出现难以察觉的宫缩时, 可使绒毛膜、蜕膜分离, 导致胎膜、蜕膜损伤释放出 FFN 到羊水, 同时, 羊水水中的 FFN 经损伤的胎膜漏到羊膜腔外, 流入宫颈和阴道, 从而可检测出 FFN, 但潜在的生殖道上行感染也可引起绒毛炎。但这些蛋白在羊水和血清之间的低浓度梯度, 限制它们尤其在妊娠 7~9 个月时作为血性阴道分泌物中羊水标记物的价值。采用灵敏的 FDC-6 单克隆抗体技术检测, 结果大于 50 ng/mL 为阳性^[14], 对怀疑有早产的患者, 美国食品和药物管理局批准使用胎儿纤连蛋白酶免疫分析试剂盒检测, 预防早产。FFN 不足之处在于干扰因素多, 如 24 h 内有性生活、阴道检查、阴道流血和子宫收缩都会引起假阳性, 使假阳性率增高, 检测时间长, 至少需 2 h。但其特异性和阴性预测值较敏感, 比阳性预测值好。

2.2.3 催乳素 (Prolactin, PRL) PRL 在妊娠期经胎膜进入羊膜腔, 促进前列腺素合成和提高胎儿肺成熟度, 整个妊娠期羊水中 PRL 维持在较高水平, 以孕期为高峰, 缓慢增加至分娩, 在整个妊娠中有蜕膜分泌, 且在羊水中含量最高, 如果在孕妇阴道、宫颈中能检测出 PRL, 表明蜕膜-羊膜脱落分离。使 PRL 漏出, 或某种因素造成羊膜亚临床损失、破裂使羊膜 PRL 流出。敏感度为 61%, 与无症状组相比有症状组从测定 PRL

到分娩时间缩短, PRL 阴性者将有更好的妊娠结局^[15]。检测阴道 PRL 简单快速, 适合门诊无症状患者的阴性筛查。

2.2.4 C 反应蛋白(CRP) 近期研究发现分娩过程中, 产妇 CRP 浓度往往会升高, 原因可能与感染有关, 早产时常合并有 PROM。PROM 大多由宫内感染引起, 宫内感染可以刺激巨噬细胞, 使羊膜和蜕膜产生前列腺素(PG), PG 可使 CRP 释放增加, 并发动子宫收缩, 导致早产。国内罗雪梅等^[16]采用免疫比浊法测定 254 例妊娠 14~24 周孕妇血清 CRP 值, 并观察妊娠结局。结果先兆早产组 CRP 明显高于对照组($P < 0.01$); 保胎失败组 CRP 明显高于保胎成功组, 血清 CRP 浓度为 9.00 mg/L 可作为早产的诊断阈值, 动态测定的预测值大于单次预测。

2.2.5 基质蛋白金属酶 分娩的基础之一是妊娠组织大量的细胞外基质(ECM)的降解, 引起宫颈成熟扩张、胎膜破裂和胎盘从母体脱离等分娩过程, 而降解的 ECM 主要是基质金属蛋白酶(matris metalloproteinase, MMP)。Nien 等^[17]通过对 MMPs 测定后, 认为 MMP-8 的值越高, 分娩发作的间隔时间越短, 阳性预测值达 94%。MMP-2 和 MMP-6 的高水平值是引发 PROM 的直接原因。目前 MMPs 对分娩发作的影响需作进一步的研究。

2.6 唾液雌三醇 雌激素是胎儿和母体共同合成, 用来监测胎儿成熟度。有研究认为唾液中唾液雌三醇水平大于或等于 2.1 ng/mL 是早产的合适指标^[18]。但有牙龈炎、牙龈出血时会影响结果的准确, 最好在饭后 1 h 取样。

综上所述, PROM 的各种检查诊断方法都有各自的优缺点, 但能否快速准确的预测 PROM 的发生, 可应用 FFN 和 IGFBP-1 联合检测来提高实验的灵敏度、特异性。采用实验室联合检测和临床资料, 选择有早产倾向孕妇宫颈和阴道局部浓度发生变化的 FFN 和 IGFBP-1 作为检验指标, 分析其 PROM 在早产预测中的临床意义, 以期对早产的及时干预提供依据。早产孕妇同时行 FFN 和 IGFBP-1 检测, 并确定 FFN 与 IGFBP-1 其中一种阳性即为阳性, 二者均阴性者为阴性, 这样该法的敏感性和阴性预测值提高到 100%, 即两方法联用时, 预测不发生早产的准确性达到了 100%^[19]。及时干预, 及时治疗, 减少危险因素, 预防孕妇 PROM 的出现, 防止早产的发生, 从而获得良好的妊娠结果。

参考文献

- [1] 苏应宽. 实用产科学[M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 93.
- [2] Steer P. The epidemiology of preterm Labor—a global perspective[J]. J Perinat Med, 2005, 33(4): 273-276.
- [3] Volumenie J, Lutou D, Despirlet M, et al. Ultrasonographic cervical length measurement is not a better predictor of preterm delivery than digital examination in a population of 1,2patients with idiopathic preterm labor[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2004, 117(1): 33-37.
- [4] 宗旦棣, 王洁群. IGFBP-1 的测定及宫颈结构的变化在早产预测中的价值[J]. 中国妇产科临床杂志, 2008, 9(6): 440-442.
- [5] Hebbar S, Samjhana K. Role of mid-trimester transvaginal cervical ultrasound in prediction of preterm Delivery[J].

Med J Malaysia, 2006, 61(3): 307-311.

- [6] Leung TN, Pang MW, Leung TY, et al. Cervical length an 18-22 weeks of gestation for prediction of spontaneous preterm delivery in Hong Kong Chinese women[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2005, 26(7): 713-717.
- [7] Conoscenti G, Meir YJ, D'Ottavio G, et al. Does cervical length at 13-15 weeks gestation predict preterm delivery in an unselected population? [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2003, 21(2): 128-134.
- [8] Berghella V, Talucco M, Desai A. Does transvaginal sonographic measurement of cervical length before 14 weeks predict preterm delivery in high-risk pregnancies? [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2003, 21(2): 128-134.
- [9] 陈忠, 许建娟, 冯一中. 胰岛素样生长因子结合蛋白-1 在胎膜早破诊断中的价值[J]. 中华实用中西医杂志, 2004, 4(10): 1570-1571.
- [10] Paternoster DM, Muresan D, Vitulo A, et al. Cervical phIGFBP-1 in the evaluation of the risk of preterm delivery[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2007, 86(2): 151-155.
- [11] 崔艳萍. 宫颈阴道分泌物中胰岛素样生长因子结合蛋白-1 预测早产的价值[J]. 国际医药卫生导报, 2006, 12(1): 20-21.
- [12] 潘玉香, 刘华芬, 高雪晴, 等. IGFBP-1 检测对 41 周妊娠进行分娩预测的研究[J]. 中国保健医学: 研究版, 2007, 15(12): 128-129.
- [13] 李爱茜, 杨文东. 检测宫颈阴道分泌物 IGFBP-1 快速诊断胎膜早破及临床观察[J]. 诊断学理论与实践, 2007, 6(2): 155-156.
- [14] Smith V, Devane DD, Begley CM, et al. A systematic review and quality assessment of systematic reviews of fetal fibronectin and Transvaginal length for predicting preterm birth[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2007, 133(2): 134-142.
- [15] Romero R, Lewis R, Marc J, et al. Interleukin-1? and interleukin-8 in cervicovaginal fluid during pregnancy[J]. Am J Obstet Gynecol, 2003, 195(2): 50-54.
- [16] 罗雪梅, 周昌菊, 程秋蓉, 等. 妊娠中期孕妇血清 C 反应蛋白水平预测早产的临床研究[J]. 实用预防医学, 2007, 14(3): 804-805.
- [17] Nien JK, Yoon BH, Espinoza J, et al. A rapid MMP-8 bedside test for the detection of intra-amniotic inflammation identifies patients at risk for imminent preterm delivery[J]. Am J Obstet Gynecol, 2006, 195(4): 1025-1030.
- [18] Ramsey PS, Andrews WW. Biochemical predictors of preterm labor: fetal fibronectin and salivary estriol[J]. Clin Perinatol, 2003, 30(4): 701-733.
- [19] 杜娟, 周沫, 胡小平, 等. 胎儿纤维连接蛋白与胰岛素样生长结合蛋白-1 预测早产的临床应用[J]. 广东医学, 2009, 30(5): 761-763.

(收稿日期: 2011-09-02)