

· 论著 ·

羊水监测护垫法快速诊断胎膜早破的可行性分析研究

黄倩倩^{1,2}, 罗蒲英², 熊员焕^{2*}

【摘要】 目的 探讨羊水监测护垫法(护垫法)快速诊断胎膜早破(PROM)的临床可行性。**方法** 选取2016年6—12月江西省人民医院妇产科收治的符合纳入标准的孕妇90例为研究对象,按纳入标准的不同分为A组(确诊PROM)、B组(疑似PROM)、C组(无PROM)各30例。孕妇均使用护垫法、阴道分泌物进行直接涂片查找羊齿状结晶检测法(结晶法)、pH试纸检测法(pH法)、胰岛素样生长因子结合蛋白-1定量检测法(IGFBP-1法)诊断PROM,比较各检测方法的灵敏度、特异度、Youden指数、阳性预测值、阴性预测值。**结果** 护垫法诊断PROM的灵敏度、特异度、Youden指数、阳性预测值、阴性预测值高于结晶法、pH法($P<0.05$)。**结论** 护垫法诊断PROM具有简便易行、特异性好、灵敏度高、价格低廉、可家居使用的优点,在临床快速诊断PROM方面有一定的可行性。

【关键词】 胎膜早破;羊水;诊断技术,妇产科

【中图分类号】 R 714.433 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.00.256

黄倩倩, 罗蒲英, 熊员焕. 羊水监测护垫法快速诊断胎膜早破的可行性分析研究[J]. 中国全科医学, 2018, 21(15): 1809-1812. [www.chinagp.net]

HUANG Q Q, LUO P Y, XIONG Y H. Feasibility of rapid diagnosis of premature rupture of membranes with amniotic fluid monitoring pad [J]. Chinese General Practice, 2018, 21(15): 1809-1812.

Feasibility of Rapid Diagnosis of Premature Rupture of Membranes with Amniotic Fluid Monitoring Pad HUANG Qian-qian^{1,2}, LUO Pu-ying², XIONG Yuan-huan^{2*}

1. Health Science Center, Graduate School of Nanchang University, Nanchang 330006, China

2. Department of Obstetrics and Gynecology, Jiangxi Provincial People's Hospital, Nanchang 330006, China

*Corresponding author: XIONG Yuan-huan, Professor; E-mail: xiongyuanhuan@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical feasibility of rapid diagnosis of premature rupture of membranes (PROM) using amniotic fluid monitoring pad (pad method). **Methods** We enrolled 90 pregnant women who received treatment in Department of Obstetrics and Gynecology, Jiangxi Provincial People's Hospital during June to December 2016 and divided them into group A (confirmed PROM, $n=30$), group B (suspected PROM, $n=30$) and group C (intact fetal membranes, $n=30$) based on the clinical manifestations and results of speculum examination. Pad method, amniotic fluid crystallization test (crystallization test), and pH determination using pH paper (pH method), and human IGFBP-1 ELISA kit (IGFBP-1 method) were all used to diagnose PROM in all cases. The sensitivity, specificity, Youden index, positive and negative predictive values of the four methods were analyzed comparatively. **Results** Concretely, the sensitivity, specificity, Youden index, positive and negative predictive values of the pad method were all higher compared with both the crystallization test and pH method ($P<0.05$). **Conclusion** Pad method is feasible for clinical rapid diagnosis of PROM because it is simple to use (even can be used at home), owns good specificity and sensitivity, and is inexpensive.

【Key words】 Fetal membranes, premature rupture; Amniotic fluid; Diagnostic techniques, obstetrical and gynecological

胎膜早破(PROM)指在孕妇临产前胎膜自发性破裂,其发病率可达17%,为产科常见并发症之一,单胎足月PROM发生率为8%,单胎未足月PROM发生率为2%~4%,双胎未足月PROM发生率为7%~20%^[1-3]。

研究发现,由于胎膜破裂使羊膜腔与外界相通且羊水持续渗漏,导致母体及新生儿感染率显著升高,破膜1周内早产发生率高达50%~70%,PROM可导致新生儿呼吸窘迫综合征、脐带受压、绒毛膜羊膜炎、胎膜早剥及胎儿死亡等并发症^[2,4]。传统PROM诊断主要依赖于病史采集(阴道是否流液)、临床检查(阴道后穹隆是否有积液)及相关辅助检查(如pH试纸检测法(pH法)、

1.330006 江西省南昌市,南昌大学研究生医学部

2.330006 江西省南昌市,江西省人民医院妇产科

*通信作者:熊员焕,教授;E-mail: xiongyuanhuan@163.com

阴道分泌物直接涂片查找羊齿状结晶检测法(结晶法)、羊膜腔穿刺术、超声检查羊水量及羊水特异性生化指标等〕。纵观已有的 PROM 诊断方法,存在有创性、准确度不高、操作复杂、耗时长、价格昂贵等不足,不能满足临床高效、快捷、无创、操作方便、廉价等要求。因此,探索 PROM 的非侵入性诊断方法具有重要意义。因此,本研究探讨羊水监测护垫法(护垫法)快速诊断 PROM 的价值,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 纳入标准 确诊 PROM: 孕妇主诉阴道有较多液体流出,阴道窥阴器暴露宫颈及后穹窿,阴道后穹窿有明显羊水积聚,宫颈口有羊水流出,流出物中可见胎粪、胎脂等;疑似 PROM: 孕妇自觉阴道流液(不排除临产前阴道分泌物增多及尿液影响),阴道窥阴器暴露宫颈及后穹窿,阴道后穹窿液体稍增多,宫口似有少量液体流出;无 PROM: 产前检查的健康孕妇,无阴道流液症状,在征得孕妇同意前提下,阴道窥阴器暴露宫颈及后穹窿,见阴道后穹窿无液体积聚,宫口未见液体流出。

1.2 研究对象 选取 2016 年 6—12 月江西省人民医院妇产科收治的符合纳入标准的孕妇 90 例为研究对象。按纳入标准的不同分为 A 组(确诊 PROM)、B 组(疑似 PROM)、C 组(无 PROM)各 30 例。患者均无明显宫缩、阴道出血、尿失禁、妊娠并发症(如妊娠期糖尿病、妊娠期肝内胆汁淤积症、子痫前期等)及内外科合并症,且均为单胎。3 组孕妇的年龄、妊娠天数、孕次、产次、剖宫产史、阴道分娩史、初产率比较,差异无统计学意义($P>0.05$,见表 1)。本研究孕妇均签署了知情同意书,且本研究通过了本院医学伦理委员会审批。

1.3 方法 孕妇均使用护垫法、结晶法、pH 法、胰岛素样生长因子结合蛋白-1 定量检测法(IGFBP-1 法)诊断 PROM。

1.3.1 护垫法 羊水监测护垫(江西华清博恩生物科技有限公司提供)为普通护垫和 pH 指示条带(1.5% 醋酸纤维素、1% 邻苯二甲酸二丁酯、1.5% 乙二醇乙醚、0.05%

本研究价值:

纵观已有的胎膜早破(PROM)诊断方法,存在有创性、准确度不高,操作复杂或耗时长、价格昂贵等不足,不能满足临床高效、快捷、无创、操作方便、廉价等要求。因此,探索 PROM 的非侵入性诊断方法具有一定的临床应用价值。国外相继有文献报道羊水监测护垫法诊断 PROM 的临床研究,而国内此方面研究较少。羊水监测护垫法诊断 PROM 的灵敏度、特异度、阴道分泌物直接涂片查找羊齿状结晶检测法(结晶法)优于 pH 试纸检测法(pH 法),与胰岛素样生长因子结合蛋白-1 定量检测法(IGFBP-1 法)相近。羊水监测护垫在外观上,类似女性经期使用的护垫,除了适用于门诊,还可家居使用,具有简便易行,特异度、灵敏度高,价格低廉,可家居使用的优点,对于临床快速诊断胎膜早破有一定的可行性。

硝氮黄、0.2% 甲基三辛基氯化铵等)组成,40 元/片。将羊水监测护垫贴于孕妇内裤上并将 pH 指示条带对准阴道部位,1 h 后取出,置于塑料干燥箱中,记录 pH 指示条带颜色变化情况。诊断标准:若 pH 指示条带颜色由黄色转变为蓝绿色,且持续时间 >30 min 则为阳性;若指示条带颜色不变或最初转变为蓝绿色,但在 30 min 内又由蓝绿色变为淡黄色(考虑为尿液引起),则为阴性。

1.3.2 结晶法 孕妇取膀胱截石位,阴道窥阴器暴露宫颈及后穹窿,使用一次性阴道拭子于阴道后穹窿处蘸取适量阴道分泌物或阴道液后,迅速涂抹于玻片上,待风干后置于普通光学显微镜的 10 倍镜、40 倍镜下观察。诊断标准:若观察到典型羊齿状结晶,则为阳性;若未观察到羊齿状结晶,则为阴性。

1.3.3 pH 法 孕妇取膀胱截石位,阴道窥阴器暴露宫颈及阴道后穹窿,将 pH 试纸放入阴道后穹窿,10~15 s 后取出。正常阴道分泌物 pH 值为 4.5~6.0,羊水 pH 值为 7.1~7.3^[2],PROM 后,阴道液 pH 值升高(pH 值 ≥ 6.5)。评判指标:若 pH 值 ≥ 6.5 ,则为阳性;若 pH 值 <6.5 ,则为阴性。

表 1 3 组孕妇一般情况比较

Table 1 Comparison of the baseline characteristics in the three groups

组别	例数	年龄 (岁)	妊娠天数 (d)	孕次 (次)	产次 (次)	剖宫产史 [n(%)]	阴道分娩史 [n(%)]	初产 [n(%)]
A 组	30	29.6 ± 1.7	253.3 ± 9.7	2.2 ± 0.4	0.9 ± 0.3	7 (23.3)	15 (50.0)	9 (30.0)
B 组	30	27.9 ± 1.9	250.5 ± 5.8	1.9 ± 0.4	0.8 ± 0.3	8 (26.7)	13 (43.3)	13 (43.3)
C 组	30	27.8 ± 2.1	255.0 ± 5.5	1.9 ± 0.4	0.8 ± 0.3	6 (20.0)	14 (46.7)	12 (40.0)
$F(\chi^2)$ 值		1.15	0.42	0.64	0.50	0.18 ^a	0.13 ^a	0.88 ^a
P 值		0.32	0.66	0.53	0.61	0.84	0.88	0.42

注: ^a 为 χ^2 值

1.3.4 IGFBP-1 法 孕妇取膀胱截石位，阴道窥阴器暴露宫颈及阴道后穹窿，将一次性阴道拭子置于阴道后穹窿处 10~15 s，待拭子棉球充分浸湿，取出拭子，放入拭子试管内。向试管内注入 2 ml 0.9% 氯化钠溶液，使用震荡仪充分震荡标本，使拭子中的分泌物与 0.9% 氯化钠溶液混合均匀后，应用 5 ml 的巴氏吸管吸取 1.5 ml 样本至 EP 管内，并做好相应标记。在室温条件下，采用双抗体夹心 ELISA，1 500 r/min（离心半径 1.5 cm）离心 5 min，取上清液。IGFBP-1 试剂盒购自北京四正柏生物科技有限公司，300~400 元/人。诊断标准：IGFBP-1 值 ≥ 31 ng/L 为阳性；IGFBP-1 值 <31 ng/L 为阴性。

1.4 评价指标 灵敏度 = (A 组孕妇阳性例数 + B 组孕妇阳性例数) / (A 组孕妇总例数 + B 组孕妇总例数) $\times 100\%$ ；特异度 = C 组孕妇阴性例数 / C 组孕妇总例数 $\times 100\%$ ；Youden 指数 = 灵敏度 + 特异度 - 1；阳性预测值 = (A 组孕妇阳性例数 + B 组孕妇阳性例数) / 3 组阳性孕妇总例数 $\times 100\%$ ；阴性预测值 = C 组孕妇阴性例数 / 3 组孕妇阴性总例数 $\times 100\%$ [5]。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，多组间比较采用单因素方差分析；计数资料比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

3 组孕妇护垫法、结晶法、pH 法、IGFBP-1 法的检测结果见表 2。护垫法诊断 PROM 的灵敏度、特异度、Youden 指数、阳性预测值、阴性预测值高于结晶法、pH 法，差异有统计学意义 ($P < 0.05$ ，见表 3)。

表 2 3 组孕妇检测结果 (例)

Table 2 Comparison of the test results between the three groups

组别	例数	护垫法		结晶法		pH 法		IGFBP-1 法	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
A 组	30	30	0	26	4	28	2	30	0
B 组	30	23	7	22	8	20	10	25	5
C 组	30	3	27	8	22	9	21	2	28

注：pH 法 = pH 试纸检测法，IGFBP-1 法 = 胰岛素样生长因子结合蛋白 -1 定量检测法

表 3 4 种检测方法的检测结果比较 (%)

Table 3 Test results of 4 detection methods

检测方法	灵敏度	特异度	Youden 指数	阳性预测值	阴性预测值
护垫法	88.33 ^{ab}	90.00 ^{ab}	78.33 ^{ab}	94.64 ^{ab}	79.41 ^{ab}
结晶法	80.00	73.33	53.33	85.71	64.71
pH 法	80.00	70.00	50.00	84.21	63.64
IGFBP-1 法	91.67	93.33	85.00	96.49	84.85

注：与结晶法比较，^a $P < 0.05$ ；与 pH 法比较，^b $P < 0.05$

3 讨论

目前关于 PROM 的最优诊断方法是有争议的，且当破膜位置较高或胎先露部压迫破膜位置引起羊水泄露较慢或量较少时，PROM 的诊断难度提升。如何及早确诊疑似 PROM，仍为临床诊断中的难点及关键所在。

本研究结果显示，护垫法诊断 PROM 的灵敏度、特异度、Youden 指数、阳性预测值、阴性预测值高于结晶法、pH 法。护垫法诊断 PROM 的灵敏度、特异度高的原因可能与其能长时间收集阴道分泌物及护垫指示条带处涂有含比色 pH 指示剂的专业聚合物有关，该专业聚合物可区分尿液及羊水，氨浓度超过 6 mmol/L（比如尿液）可与其内含特定组成成分的聚合物基体反应，在 30 min 内可使指示剂处的颜色变回黄色 [6]。逆反应主要是由于指示条干燥过程中尿液铵离子使共轭硝嗪分子脱离造成的，阴道液中铵离子浓度越高，越容易附着在离子化的硝嗪分子上，使蓝色消失。故在分泌物 pH 值 ≥ 6.5 时，若阴道流血症状是由阴道分泌物增多或尿液引起，指示条带处会出现黄色 - 蓝绿色 - 黄色；若为羊水，指示条带颜色改变是黄色 - 蓝绿色。有研究显示，结晶法诊断 PROM 的灵敏度和特异度分别为 51.4%~85.0% 与 70.8%~79.0% [2, 7-8]；潘汝仙 [9] 的结晶法诊断 PROM 的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为 64.55%、82.08%、78.89%、69.05%，本研究结果与之有些许差异，其原因可能为：样本混有精液、宫颈黏液或玻片上指纹造成阴道分泌物涂片出现假阳性 [2-3]；样本混有尿液、血液或破膜时间超过 4 h 可能出现假阴性 [2]。Youden 指数是反映诊断试验真实性的综合指标 [10]，本研究结果显示，结晶法诊断 PROM 的 Youden 指数为 53.33%，提示真实性尚可。研究显示 pH 法诊断 PROM 的灵敏度为 90%，假阳性率为 17%（II/B 级） [11]，而有研究显示 pH 法诊断 PROM 的灵敏度和特异度分别为 85.0%~90.7% 与 39.7%~81.3% [2, 7-8]，本研究结果与之相似。潘汝仙 [9] pH 法诊断 PROM 的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为 73.64%、83.96%、82.65%、75.42%，本研究与其有差异。分析原因可能为：样本中出现其他碱性成分，如宫颈炎、阴道炎、血液、肥皂、尿液、精液等，可出现假阳性（约 17.4%）；破膜时间过长或者残余液体过少，则检测结果可能出现假阴性 [2]。IGFBP-1 由胎儿肝脏细胞和卵巢颗粒细胞合成分泌，非磷酸化 IGFBP-1 由蜕膜细胞合成，主要存在于羊水中，而在其他体液甚少，羊水水中的 IGFBP-1 是母血的 100~1 000 倍，因此宫颈黏液、精液及尿液均不影响其检测结果 [2]。有研究报道 IGFBP-1 法诊断 PROM 的灵敏度为 81.00%~98.85%，特

异度为 71.00%~98.86%^[2, 11], 本研究结果与其相似。

护垫法可长时间收集阴道分泌物, 且可区分尿液、羊水, 结合孕妇的临床症状、体征, 有助于 PROM 孕妇的早期筛查, 进而给予有效的干预措施, 降低 PROM 孕妇和新生儿发生严重不良并发症的概率。此外, 护垫法具有非侵入性、便捷、经济、轻薄、检测结果的判别易被受测者理解等优点, 适用于门诊, 也可家居使用。

临床上对阴道有明显流液且流液中可见胎脂、胎毛等胎儿成分的孕妇诊断 PROM 较易, 而对极少量阴道流液(阴道分泌物增多)的孕妇传统诊断方法(pH 法、结晶法)对 PROM 的确诊较难, 存在 12% 假阴性和 10% 诊断困难^[12]。国内外学者在免疫学检测 PROM 方面做了大量研究, 包括 IGFBP-1、人绒毛膜促性腺激素(HCG)、人体胎盘催乳素(HPL)、宫颈阴道分泌物检测甲胎蛋白(AFP)、宫颈分泌物检测胎儿性纤维连接蛋白(FFN)等。但遗憾的是, 大部分研究在纳入阶段均选取了阴道内观察到有明显大量羊水的病例, 而对于 PROM 疑似病例的诊断仍较困难, 故目前尚无非侵入性诊断 PROM 的金标准。考虑本研究随机取样的样本量较少, 所得结果存在一定偏倚。此外, 对于高位破膜且破膜裂口较小或破膜后胎先露部衔接的疑似 PROM 孕妇, 仍存在未取到羊水标本的可能, 导致无法准确得出 B 组孕妇是否破膜的最终结局。在今后的研究中可通过增加样本量、多中心随机对照研究来进一步证实护垫法对 PROM 的临床诊断价值。

综上所述, 护垫法诊断 PROM 具有简便易行、灵敏度高、价格低廉、可家居使用的优点, 在临床快速诊断 PROM 方面有一定的可行性, 值得推广。

作者贡献: 黄倩倩、罗蒲英、熊员焕进行试验设计与实施、资料收集与整理, 撰写论文并对文章负责; 黄倩倩进行试验实施、资料收集; 罗蒲英、熊员焕进行试验评估、质量控制及审核。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 胎膜早破的诊断与处理指南(2015) [J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50 (1): 3-8. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2015.01.002.
- [2] 周容, 刘兴会. 重视胎膜早破的诊断 [J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2014, 10 (2): 131-135. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1673-5250.2014.02.002.
- [3] DI RENZO G C, ROURA L C, FACCHINETTI F, et al. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2011, 24 (5): 659-667. DOI: 10.3109/14767058.2011.553694.
- [4] MEDINA T M, HILL D A. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis and management [J]. Am Fam Physician, 2006, 73 (4): 659-664.
- [5] 余立波. 胰岛素样生长因子结合蛋白-1 用于检测胎膜早破的临床诊断意义分析 [J]. 山西医药杂志, 2015, 44 (7): 746-748.
- [6] YU L B. Insulin-like growth factor binding protein 1 premature rupture of membranes used to test analysis of the clinical diagnostic significance [J]. Shanxi Medical Journal, 2015, 44 (7): 746-748.
- [7] BORNSTEIN J, OHEL G, SOROKIN Y, et al. Effectiveness of a novel home-based testing device for the detection of rupture of membranes [J]. Am J Perinatol, 2009, 26 (1): 45-50. DOI: 10.1055/s-0028-1095183.
- [8] ABDELAZIM I A. Fetal fibronectin (Quick Check fFN test®) for detection of premature rupture of fetal membranes [J]. Arch Gynecol Obstet, 2013, 287 (2): 205-210. DOI: 10.1007/s00404-012-2548-3.
- [9] ABDELAZIM I A, MAKHLOUF H H. Placental alpha microglobulin-1 (AmniSure (®) test) for detection of premature rupture of fetal membranes [J]. Arch Gynecol Obstet, 2012, 285 (4): 985-989. DOI: 10.1007/s00404-011-2106-4.
- [10] 潘汝仙. 胰岛素样生长因子结合蛋白-1 检测在胎膜早破诊断中的应用价值 [J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17 (13): 151-153. DOI: 10.7619/jcmp.201313055.
- [11] PAN R X. Clinical value of diagnosing premature rupture of membranes through detection of vaginal secretion insulin-like growth factor binding protein-1 [J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2013, 17 (13): 151-153. DOI: 10.7619/jcmp.201313055.
- [12] 孙振球, 徐勇勇. 医学统计学 [M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 598-599.
- [13] ALBAYRAK M, OZDEMIR I, KOC O, et al. Comparison of the diagnostic efficacy of the two rapid bedside immunoassays and combined clinical conventional diagnosis in prelabour rupture of membranes [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2011, 158 (2): 179-182.
- [14] VAN DER HAM D P, VAN TEEFFELLEN A S, MOL B W. Prelabour rupture of membranes: overview of diagnostic methods [J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2012, 24 (6): 408-412. DOI: 10.1097/GCO.0b013e328359825c.

(收稿日期: 2017-09-26; 修回日期: 2017-12-22)

(本文编辑: 刘新蒙)