

2015, 29(2):180-181

- 4 Bouhassira D, Chassany O, Gaillat J, *et al.* Patient perspective on herpes zoster and its complications: an observational prospective study in patients aged over 50 years in general practice[J]. *Pain*, 2012, 153(2):342-349
- 5 金文哲, 任婷婷, 李仁淑, 等. 背根神经节射频热凝对老年带状疱疹疹后遗神经痛疗效的影响[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2015, 21(1):69-71
- 6 陈日, 施小妹, 傅少雄, 等. CT引导下脉冲射频胸背根神经节治疗老年带状疱疹后遗神经痛[J]. *福建医科大学学报*, 2016, 50(5):330-333
- 7 于生元, 万有, 万琪, 等. 带状疱疹后神经痛诊疗中国专家共识[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2016, 22(3):161-167
- 8 严广斌. 视觉模拟评分法[J]. *中华关节外科杂志:电子版*, 2014(2):34-34
- 9 Lopez-Canul M, Palazzo E, Dominguez-Lopez S, *et al.* Selective melatonin MT2 receptor ligands relieve neuropathic pain through modulation of brainstem descending antinociceptive pathways[J]. *Pain*, 2015, 156(2):305-317
- 10 黄宇光. 神经病理性疼痛临床诊疗学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2010:309-324
- 11 于晓彤, 樊碧发. 脉冲射频在神经病理性疼痛治疗中的作用[J]. *中国康复理论与实践*, 2011, 17(11):1001-1002
- 12 Ke M, Yinghui F, Yi J, *et al.* Efficacy of pulsed radiofrequency in the treatment of thoracic postherpetic neuralgia from the angulus costae: a randomized, double-blinded, controlled trial[J]. *Pain Physician*, 2013, 16(1):15-25
- 13 Yu LN, Sun LH, Wang M, *et al.* Research progress of the role and mechanism of extracellular signal-regulated protein kinase 5 (ERK5) pathway in pathological pain[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2016, 17(10):733-741
- 14 李慧, 傅志俭, 谢珏田, 等. 侧隐窝注射臭氧治疗腰椎间盘突出症致神经根炎对糖尿病患者血糖的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2012, 32(4):397-400
- 15 付忠全. 颈椎硬膜外置管注射臭氧联合复方倍他米松治疗颈椎病[J]. *检验医学与临床*, 2014(8):1087-1088
- 16 刘涛, 申才良, 唐开军, 等. 射频热凝术联合臭氧盘外注射治疗腰椎间盘突出症的疗效分析[J]. *天津医药*, 2015, 12:1443-1446
- 17 Crockett MT, Moynagh M, Long N, *et al.* Ozone-augmented percutaneous discectomy: A novel treatment option for refractory discogenic sciatica[J]. *Clin Radiol*, 2014, 69(12):1280-1286
- 18 肖智, 李尤艳, 孙梦婕. 医用臭氧对神经病理性疼痛大鼠的镇痛作用及初步机制探讨[J]. *川北医学院学报*, 2015, 3:300-305
- 19 Chua NHL, Vissers KC, Sluijter ME. Pulsed radiofrequency treatment in interventional pain management: mechanisms and potential indications - a review[J]. *Acta Neuroch*, 2011, 153(4):763-771
- 20 Perret DM, Kim DS, Li KW, *et al.* Application of pulsed radiofrequency currents to rat dorsal root ganglia modulates nerve injury-induced tactile allodynia[J]. *Anesth Anal*, 2011, 113(3):610-616

(收稿日期:2016-11-19)

(修回日期:2017-01-02)

抑制素 A、孕酮和胎儿纤维连接蛋白联合检测在预测先兆流产结局中的临床价值研究

潘淑芬 吴洁丽 吕杰强

摘要 **目的** 探讨抑制素 A、孕酮和胎儿纤维连接蛋白(fetal fibronectin, fFN)联合检测在先兆流产预测中的临床应用价值。**方法** 随机选择 170 例具有先兆流产症状的患者作为本次研究的对象, 经过保胎治疗后继续妊娠的 75 例孕妇作为先兆流产组, 保胎治疗后流产的 45 例孕妇作为流产组, 另随机选择 50 例同期笔者医院建档的正常妊娠的孕妇作为对照组。分别检测各孕妇入院产检时机体的抑制素 A、孕酮和 fFN 的水平, 比较各组孕妇的抑制素 A、孕酮水平和 fFN 阳性率之间的差异。**结果** 流产组、先兆流产组、正常妊娠组孕妇的抑制素 A 和孕酮水平依次升高, fFN 阳性率依次降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。抑制素 A、孕酮水平和 fFN 阳性率以及联合检测在对先兆性流产预测的 ROC 曲线下面积分别为 0.899、0.866、0.785、0.944。抑制素 A、孕酮水平和 fFN 阳性率联合检测的敏感度为 92.04%, 特异性为 89.17%, 准确度为 87.95%, 阳性预测值为 98.45%, 阴性预测值为 89.38%, Youden 指数为 0.812。**结论** 抑制素 A、孕酮联合胎儿纤维连接蛋白对于孕妇先兆性流产结局具有一定的预测价值, 能够明显提升预测的准确度和特异性以及准确度。

关键词 抑制素 A 孕酮 胎儿纤维连接蛋白 先兆流产

中图分类号 R714.21

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.09.037

作者单位: 325000 温州医科大学定理临床学院、温州市中心医院妇产科(潘淑芬、吴洁丽); 325000 温州医科大学附属第二医院(吕杰强)

通讯作者: 吕杰强, 主任医师, 电子信箱: jieqianglu@126.com

Clinical Value of Combination Detection of Inhibin A, Progesterone and Fetal Fibronectin in Predicting the Outcome of Threatened Abortion.

Pan Shufen, Wu Jieli, Lü Jieqiang. Department of Gynecology and Obstetrics, Wenzhou Central Hospital, Zhejiang 325000, China

Abstract Objective To study the clinical value of combination detection of inhibin A, progesterone and fetal fibronectin in predicting the outcome of threatened abortion. **Methods** One hundred and seventy patient with symptoms of threatened abortion were selected as the object of this study. After miscarriage treatment, 75 patients continued the pregnancy as the threatened abortion group and 45 patients miscarriage after miscarriage treatment as the abortion group, another 50 normal pregnant women at same period in our hospital were as the control group. Inhibin A, progesterone and fetal fibronectin were detected and compared between the three groups. **Results** The inhibin A and progesterone levels increased in turn from abortion group, threatened abortion group to normal pregnancy group. fFN positive rates were lower in turn. The difference were statistically significant ($P < 0.05$). The area under the ROC curve (AUC) of inhibin A, and progesterone levels fFN positive rate for prediction of threatened abortion were 0.899, 0.866, 0.785, while the AUC of the combine that three index was 0.944. The sensitivity of the combined detection was 92.04%, the specificity was 89.17%, accuracy was 87.95%, positive predictive value was 98.45%, negative predictive value was 89.38%, and Youden index was 0.812. **Conclusion** Combined detection of inhibin A, progesterone and fetal fibronectin in predicting the outcomes of threatened abortion of pregnant women have a better predictive value than single index, it can enhance the accuracy, specificity and accuracy of forecasts.

Key words Inhibin A; Progesterone; Fetal fibronectin; Threatened abortion

先兆流产是孕妇早期的一种常见疾病,通常发生在妊娠 2~3 个月内,严重影响产妇的身心健康。在怀孕早期如何准确预测先兆流产并针对性的采取预防治疗措施,不仅能够避免产妇发生流产,同时还能提高产妇的产前保健质量,成为妇产科研究的热点之一^[1,2]。临床上已有研究探讨抑制素 A、孕酮以及胎儿纤维连接蛋白在先兆流产的预测中的价值^[3~5]。本研究通过分析 170 例具有先兆流产症状的产妇在经过保胎治疗后的妊娠结局,并比较不同妊娠结局的产妇机体的抑制素 A、孕酮以及胎儿纤维连接蛋白水平,以此探讨抑制素 A、孕酮以及胎儿纤维连接蛋白联合检测在预测先兆流产结局的价值,现报道如下。

材料与与方法

1. 一般资料:选择笔者医院妇科门诊处 170 例有先兆流产症状的患者作为本次研究的对象,其先兆流产症状的诊断标准参考《妇产科学》(第 8 版)^[6],经过保胎治疗后继续妊娠的 75 例产妇作为先兆流产组,患者平均年龄 26.50 ± 5.85 岁,孕周 7.45 ± 2.30 周,孕次为 2.05 ± 0.85 次;保胎治疗后流产的 45 例孕妇作为流产组,患者平均年龄 27.12 ± 5.93 岁,孕周 7.47 ± 2.45 周,孕次为 1.98 ± 0.92 次;另随机选择 50 例同期笔者医院建档的正常妊娠的孕妇作为对照组,患者平均年龄 27.24 ± 5.97 岁,孕周 7.43 ± 2.51 周,孕次为 2.03 ± 1.02 次。3 组产妇的年龄、孕周、孕次等一般资料间的差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。本研究获得了笔者医院医学伦理委员会的批准,与所有研究对象均签署了知情同意书。

2. 研究对象的纳入标准和排除标准:(1)纳入标准:自然受孕;孕周 6~12 周;单胎妊娠;(2)排除标准:子宫畸形;有习惯性流产史;有严重妊娠并发症和合并症。

3. 方法:抑制素 A 和孕酮的检测:所有产妇在入院后产检时抽取空腹肘静脉血 5ml 左右,先 4℃ 静置约 10min,然后 3000r/min 离心 10min,取血清。其中抑制素 A 水平的检测采取酶联免疫吸附试验 (enzymes linked immunosorbent assay, ELISA) 进行检测,试剂盒购于上海艾睿生物科技有限公司,规格 96T/48T,货号 KB1092。胎儿纤维连接蛋白的检测:使用专用的无菌拭子蘸取产妇阴道后穹隆处的分泌物,然后将拭子头置于盛有 1ml 磷酸盐缓冲溶液中约 15s 左右后取出拭子。然后使用无锡博慧斯生物医药科技有限公司生产的 fFN 检测试剂盒 (规格 10 袋/盒,货号 0896-2012) 检测 fFN 水平,规定 $fFN \geq 50\text{ng/ml}$ 时检测结果为阳性。

4. 统计学方法:采用 SPSS 20.0 统计学软件进行统计分析处理,计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多组间单个指标的统计学分析采取单因素方差分析,两组间比较使用 t 检验,计数资料使用 $[n(\%)]$ 表示,两组间统计学分析使用 χ^2 分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 ROC 曲线法分析抑制素 A、孕酮和 fFN 阳性率的最佳临界值和联合诊断的效能。

结 果

1. 3 组孕妇抑制素 A、孕酮水平和 fFN 阳性率:单因素方差分析结果显示,3 组孕妇的孕妇抑制素

A、孕酮水平和 fFN 阳性率之间的差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。两两比较,流产组、先兆流产组、正常妊娠组孕妇的抑制素 A 和孕酮水平依次升高, fFN 阳性率依次降低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 1)。

表 1 3 组孕妇抑制素 A、孕酮水平和 fFN 阳性率比较

组别	<i>n</i>	抑制素 A (pg/ml)	孕酮 (ng/ml)	fFN 阳性率 [<i>n</i> (%)]
流产组	45	350.85 ± 80.21 *	17.59 ± 3.66 *	37 (82.22) *
先兆流产组	75	479.61 ± 75.81	24.42 ± 4.13	29 (38.67)
正常妊娠组	50	623.49 ± 112.73 *	30.54 ± 6.13 *	6 (12.00) *
<i>F</i>		89.976	98.736	22.994
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

与先兆流产组比较, * $P < 0.05$

2. 抑制素 A、孕酮水平和 fFN 阳性率对难免流产的诊断效能:抑制素 A、孕酮水平和 fFN 阳性率在对先兆性流产预测的作受试者工作特征曲线 (ROC) 曲线下面积 (AUC) 分别为 0.899、0.866、0.785,其中抑制素 A 诊断难免流产的临界值为 390.45pg/ml,其诊断的敏感度为 86.04%,特异性为 88.31%;孕酮诊断难免流产的临界值为 20.54ng/ml,其诊断的敏感度为 78.02%,特异性为 89.15%;根据 3 组孕妇的 fFN

阳性率对难免流产的诊断敏感度为 88.01%,特异性为 69.17%。以抑制素 A ≤ 390.45 pg/ml、孕酮 ≤ 20.54 ng/ml 以及 fFN 检测为阳性作为难免流产的诊断标准,计算抑制素 A、孕酮水平和 fFN 阳性率联合检测难免流产的诊断效能,结果显示联合检测的 ROC 曲线下面积为 0.944,敏感度为 92.04%,特异性为 89.17% (图 1 和表 2)。

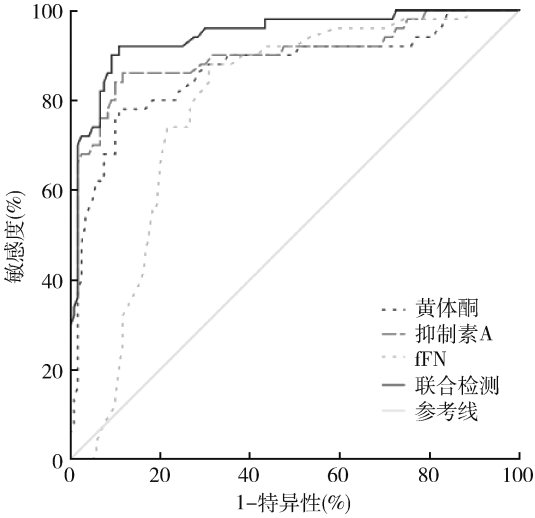


图 1 抑制素 A、孕酮水平和 fFN 阳性率在对先兆性流产预测的 ROC 分析

表 2 抑制素 A、孕酮水平、fFN 阳性率及联合诊断难免流产的诊断效能分析

检测指标	敏感度 (%)	特异性 (%)	准确度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	Youden 指数
抑制素 A	86.04	88.31	82.54	77.45	86.50	0.743
孕酮	78.02	89.15	78.34	75.48	79.53	0.672
fFN	88.01	69.17	73.45	66.24	87.65	0.572
联合检测	92.04	89.17	87.95	98.45	89.38	0.812

讨 论

近年来随着生活节奏的加快和生活压力的增大,先兆流产的发生率逐渐上升,反复流产给产妇的身心带来极大的伤害,研究和预防先兆流产成为妇产科研究的热点问题之一逐渐引起广泛关注^[7]。目前临床上对于先兆流产结局的预测方法比较缺乏,尽管采用 B 超探测胎心搏动对于妊娠结局的判断有一定的价值,但是由于只有在特定的妊娠时期才会出现胎心搏动,因此应用受限^[8]。另外,检测人绒毛膜促性腺激素水平对于先兆流产也具有一定的诊断价值,但是对于不同孕周的产妇而言,人绒毛膜促性腺激素水平差异较大,判断先兆流产预后的误差也相对较大^[9,10]。

抑制素 A 是在妊娠期由胎盘合体滋养细胞释放,妊娠早期时调节子宫内膜蜕膜化、种植准备、免疫耐受以及胎盘和滋养细胞的种植与分化,调控滋养层

细胞侵入子宫蜕膜,促进子宫内膜形成胎盘的母体部分,因此抑制素 A 能够影响胎儿的生长以及妊娠的结局^[11,12]。有研究显示,将血清抑制素 A 水平在 154.95pg/ml 作为预测先兆流产保胎成功的指标,与本研究抑制素 A ≤ 390.45 pg/ml 作为预测先兆流产保胎成功的指标并不一致,原因可能是该研究样本量较小导致误差较大,亦有可能血清抑制素 A 水平在一定范围内预测先兆流产结果较为准确,但两者结果并不矛盾^[13]。孕酮是由卵巢黄体分泌的一种孕激素,其作用主要是通过调节子宫平滑肌细胞的通透性,使子宫肌纤维松弛,降低子宫兴奋性和对宫缩素的敏感度,抑制子宫收缩,为胎儿的生长发育提供基础^[14]。有研究显示,孕酮单独检测预测先兆流产结局的敏感度为 78.9%,特异性为 75.7%,准确度为 74.4%,与本研究结果类似^[15]。胎儿纤维连接蛋白

是一种非常重要的胞外基质,主要作用是促进受精卵的植入和蜕膜、绒毛间的黏合作用。正常妊娠期间, fFN 的组织间隙含量较少,在流产前蜕膜和绒毛界面受到破坏,蜕膜胞外基质蛋白和绒毛膜被释放到宫颈中,使检测的阴道分泌物 fFN 水平升高,使 fFN 阳性率检测能够用于流产结局的预测^[16]。有研究显示, fFN 阳性率检测预测先兆流产结局的敏感度为 92.54%,特异性为 80.65%,稍高于本研究结果,可能由于检测手段和样本量大小的差异导致^[17]。本研究结果显示,联合抑制素 A、孕酮和胎儿纤维连接蛋白检测在预测难免流产时,敏感度为 92.04%,特异性为 89.17%,准确度为 87.95%,阳性预测值为 98.45,阴性预测值为 89.38, Youden 指数为 0.812,均明显优于抑制素 A、孕酮和胎儿纤维连接蛋白单独预测的效果,由此说明联合抑制素 A、孕酮和胎儿纤维连接蛋白检测在预测胎儿先兆流产结局时具有更高的临床应用价值。但本研究中样本量相对较少,分组并未考虑不同孕周对抑制素 A、孕酮水平和 fFN 阳性率等检测值及妊娠结局的影响,后续研究中可以扩大样本量进行分析研究。

综上所述,抑制素 A、孕酮、胎儿纤维连接蛋白对于孕妇先兆性流产结局具有一定的预测价值,三者联合检测对于难免流产的预测效果更优,能够明显提升预测的准确度和特异性以及准确性,具有良好的临床应用前景,值得推广。

参考文献

- 张蓉,吴金芳,方芳,等.早期先兆流产保胎治疗后妊娠结局观察[J].医学研究杂志,2010,39(9):109-111
- 黄丽娇,张保红. HCG、E₂、CA125 在先兆流产妊娠预后中的预测价值[J].实用医学杂志,2012,28(5):787-788
- 黄剑磊,贺晓,吴静,等.孕酮、抑制素 A 及胎儿纤维连接蛋白在先兆流产结局预测中的价值[J].中国临床医生杂志,2016,44(8):88-90
- 何勤径.血清孕酮、妊娠相关蛋白 A 和抑制素 A 在异位妊娠与稽留流产中的早期诊断价值[J].河北医药,2014,36(6):873-874
- 郭小玲,李丽琴,习凤英,等.胎儿纤维连接蛋白在复发性流产患者妊娠早期中的表达[J].中国临床研究,2015,28(4):432-435
- 谢幸,苟文丽.妇产科学[M].8版,人民卫生出版社,2013
- 高丽萍,周峰,薛娟,等.早期先兆流产的相关因素和妊娠结局分析[J].徐州医学院学报,2016,36(6):409-411
- 张玮,祝圆红.最新胎心监护分级中Ⅱ类图形的妊娠结局分析[J].重庆医学,2014,43(11):1320-1322
- 黄春玉,冯力民,于文,等.动态监测血清孕酮及人绒毛膜促性腺激素对早期异常宫内妊娠的预后判定[J].中国妇产科临床杂志,2014,24(5):413-416
- 龚惠,陆文怡,赵爱民.血清孕酮及人绒毛膜促性腺激素早期预测异位妊娠的价值[J].广东医学,2014,35(14):2231-2234
- Yu J, Shi X, C Z, et al. Inhibin a, activin a, placental growth factor and uterine artery doppler pulsatility index in the prediction of pre-eclampsia[J]. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2011, 37(5):528-533
- Brown L F, Shearing CH, Tydeman G. Stability of inhibin A and unconjugated oestril in the second trimester of pregnancy[J]. Annals of Clinical Biochemistry, 2011, 48(25):72-74
- 张伟,丁彩飞.益肾安宫方对先兆流产患者血清抑制素 A、CA125、β-HCG、P、E₂ 的影响[J].中华中医药学刊,2015,33(4):958-962
- Alimohamadi S, Javadian P, Gharedaghi MH, et al. Progesterone and threatened abortion: A randomized clinical trial on endocervical cytokine concentrations[J]. Journal of Reproductive Immunology, 2013, 98(1/2):52-60
- 黄雅琴,郑伟平,阮雅文,等.首次孕酮水平对不良妊娠结局的预测价值研究[J].中国全科医学,2014,17(18):2087-2089
- Fell DB, Sprague AE, Grimshaw JM, et al. Evaluation of the impact of fetal fibronectin test implementation on hospital admissions for preterm labour in Ontario: A multiple baseline time-series design[J]. BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology, 2014, 121(4):438-446
- 蔡蓓珺,蒋洪波.胎儿纤维连接蛋白联合解脲支原体检测用于预测早产的临床价值[J].河北医学,2012,18(7):899-901
- (收稿日期:2016-10-16)
- (修回日期:2017-01-04)
- (上接第 119 页)
- Fernández J, Tandon P, Mensa J, et al. Antibiotic prophylaxis in cirrhosis: good and bad[J]. Hepatology, 2016, 63(6):2019-2031
- 葛均波,徐永健.内科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2014:347-428
- 中华人民共和国卫生部.医院感染诊断标准(试行)[J].中华医学杂志,2001,81(5):314-320
- Jalan R, Fernandez J, Wiest R, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013[J]. J Hepatol, 2014, 60(6):1310-1324
- Tandon P, Abraldes J G, Keough A, et al. Risk of bacterial infection in patients with cirrhosis and acute variceal hemorrhage, based on Child-Pugh class, and effects of antibiotics[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13(6):1189-1196
- Hsieh WJ, Lin HC, Hwang SJ, et al. The effect of ciprofloxacin in the prevention of bacterial infection in patients with cirrhosis after upper gastrointestinal bleeding[J]. Am J Gastroenterol, 1998, 93(6):962-966
- (收稿日期:2016-11-11)
- (修回日期:2016-12-06)