

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.08.015

IGFBP-1、MMP-9、HCG 在足月胎膜早破诊断中的临床意义

丁其培,王琛琛,陈 薇,王秀美[△]

(南通大学附属海安人民医院妇产科,江苏南通 226600)

摘 要:目的 探讨宫颈分泌物中胰岛素生长因子结合蛋白-1(IGFBP-1)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、人绒毛膜促性腺激素(HCG)在足月胎膜早破诊断中的临床意义。方法 选取 2015 年 1 月至 2016 年 12 月该院收治的足月胎膜早破患者 80 例,另选取健康孕妇 80 例为对照组,应用酶联免疫吸附测定(ELISA)检测两组宫颈分泌物中 IGFBP-1、MMP-9、HCG 的水平,并应用受试者工作特征曲线(ROC)分析 IGFBP-1、MMP-9、HCG 在胎膜早破诊断中的应用价值。结果 胎膜早破组患者经胎盘病理检查为临床绒毛膜羊膜炎的发生率高于对照组($P<0.05$)。胎膜早破组胎膜 IGFBP-1、MMP-9、HCG 阳性率均高于对照组($P<0.05$),其中绒毛膜羊膜炎患者胎膜 IGFBP-1、MMP-9、HCG 阳性率均高于非绒毛膜羊膜炎患者($P<0.05$)。经 ROC 曲线分析可知,IGFBP-1、MMP-9、HCG 诊断足月胎膜早破的灵敏度、特异度分别为 92.6%、88.2%;82.6%、85.2%;72.6%、88.2%。IGFBP-1、MMP-9、HCG 诊断足月胎膜早破绒毛膜羊膜炎的灵敏度、特异度分别为 88.6%、90.2%;82.2%、84.2%;80.2%、81.2%。结论 联合检测宫颈分泌物中 IGFBP-1、MMP-9、HCG 的水平可作为足月胎膜早破以及足月胎膜早破孕妇是否发生绒毛膜羊膜炎的诊断标准。

关键词:胰岛素生长因子结合蛋白-1; 基质金属蛋白酶-9; 人绒毛膜促性腺激素; 足月胎膜早破
中图法分类号:R714.21 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2018)08-1101-04

Clinical significance of IGFBP-1, MMP-9 and HCG in the diagnosis of premature rupture of membranes

DING Qipei, WANG Chenchen, CHEN Wei, WANG Xiumei[△]

(Department of Obstetrics and Gynecology, the Affiliated Haian people's Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu 226600, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effects of insulin growth factor binding protein-1(IGFBP-1), matrix metalloproteinase-9(MMP-9) and human chorionic gonadotropin(HCG) on cervical premature rupture of membranes. **Methods** Eighty cases of patients with premature rupture of membranes were selected and 80 cases of normal pregnant women were selected as the control group. The levels of IGFBP-1, MMP-9 and HCG were measured by ELISA. The value of IGFBP-1, MMP-9 and HCG in the diagnosis of premature rupture of membranes was analyzed by subject specific curve(ROC). **Results** The incidence of amniotic membrane in patients with premature rupture of membranes was higher than that of control group($P<0.05$). The positive rates of IGFBP-1, MMP-9 and HCG in fetal membranes were higher than those of control group($P<0.05$). The positive rates of IGFBP-1, MMP-9 and HCG of chorioamnion groups were higher than those of non-chorionic amniotic group($P<0.05$). The sensitivity and specificity of IGFBP-1, MMP-9 and HCG in diagnosis of premature rupture of membranes were 92.6%, 88.2%, 82.6%, 85.2%, 72.6%, 88.2%. The sensitivity and specificity of IGFBP-1, MMP-9 and HCG in chorioamnion groups were 88.6%, 90.2%, 82.2%, 84.2%, 80.2% and 81.2%. **Conclusion** The positive expression of IGFBP-1, MMP-9 and HCG in cervical secretions can not only be used as a diagnostic index for terminating premature rupture of membranes, but also as a diagnostic criterion for chorioamnionitis in pregnant women with premature rupture of membranes. Combined detection of IGFBP-1, MMP-9 and HCG levels in pregnant women will contribute to the diagnosis of premature rupture of membranes and chorioamnionitis.

Key words: insulin growth factor binding protein-1; matrix metalloproteinase-9; human chorionic gonadotropin; premature rupture of membranes

胎膜早破是妊娠期多发性并发症,临床上根据胎
盘早破时间分为足月早破及未足月早破两种。足月

妊娠胎膜早破是指孕 37 周后发生在临产前的自然破裂,是产科常见的产前并发症,临床发生率为 5%~

17%,约 60%的胎膜早破发生于足月妊娠^[1]。胎膜早破后失去了天然屏障作用,会导致病原菌从生殖道逆行而上并进入子宫腔内,导致绒毛膜羊膜炎,严重威胁产妇及胎儿生命健康^[2]。尽早发现足月胎膜早破并采取积极的预防措施对降低产妇产后绒毛膜羊膜炎及改善母婴预后有重要的意义。胰岛素生长因子结合蛋白-1(IGFBP-1)作为胰岛素及孕酮依赖性蛋白,在胰岛素生长因子转运及储存中均起到重要的作用,可见于妊娠妇女胎膜中^[3]。基质金属蛋白酶-9(MMP-9)可参与细胞外基质代谢,与组织重塑有密切的关系。当胎膜早破后组织中 MMP-9 水平可参与胎膜组织重塑过程,其水平可反映胎膜早破情况^[4]。绒毛膜促性腺激素(HCG)由胎盘的滋养层细胞分泌的一种糖蛋白,它是由 α 和 β 二聚体的糖蛋白组成,一般情况下其在血液中水平极低,当胎膜早破后羊水流出,宫颈分泌物混有羊水而使 HCG 水平升高,可作为胎膜早破的标志物^[5]。因此,本研究将探讨宫颈分泌物中 IGFBP-1、MMP-9、HCG 在足月胎膜早破及绒毛膜羊膜炎诊断中的价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2016 年 12 月本院收治的足月胎膜早破患者 80 例,胎膜早破符合中华医学会妇产科学分会产科学组研制的《胎膜早破的诊断与处理指南》(2015)^[6]中相关诊断标准:(1)孕周 ≥ 37 周,产妇未出现临床征兆自觉从阴道或阴道后穹窿流出大量含胎脂的液体;(2)阴道液涂片加温烘干后可见羊齿状结晶;(3)阴道液 pH >7 。排除标准:(1)并发产科并发症、严重内外科疾病;(2)妊娠期间滥用药物或酒精者;(3)精神异常、意识障碍者。患者年龄 21~38 岁,平均(28.9 $\pm$ 2.8)岁;分娩孕龄 37~41 周,平均(38.2 $\pm$ 0.6)周;初产妇 52 例,经产妇 28 例。同时收集同期在本院分娩的足月妊娠健康产妇 80 例,均自愿配合研究,排除标准与足月妊娠胎膜早破组相同;年龄 21~39 岁,平均(28.8 $\pm$ 2.4)岁;分娩孕龄 37~40 周,平均(38.4 $\pm$ 1.3)周;初产妇 50 例,经产妇 30 例。上述产妇均为单胎足月妊娠,且均签署知情同意书。两组产妇年龄、孕周、产次及分娩方式比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 胎膜早破处理方法 产妇入院后绝对卧床休息,将臀部垫高,清洗外阴并行外阴消毒,尽量减少侵入性操作,密切监测胎心音、羊水量、产妇体温及血液中白细胞水平。对于胎膜破裂试剂大于 12 h 者应用抗菌药物预防感染,除绝对性剖宫产指征或胎头不对称外,24 h 内未临盆的产妇则以催产素引产终止妊娠。

1.2.2 绒毛膜羊膜炎诊断 产妇产后娩出胎盘后,在距胎膜破口 5 cm 位置选取 3 cm $\times$ 3 cm 的组织,经 10% 甲醛固定后送检。高倍镜视野下观察到羊膜组织中

性粒细胞 ≥ 5 个时视为绒毛膜羊膜炎,轻度:5~ <10 个;中度:10~ <30 个;重度: ≥ 30 个^[4]。

1.2.3 宫颈分泌物中 IGFBP-1、MMP-9、HCG 测定 (1)标本制备:采用窥阴器暴露孕妇宫颈,采用无菌拭子拭擦宫颈外分泌物,将带有分泌物拭子置于磷酸缓冲溶液的试管中漂洗,以 3 000 r/min 离心处理标本 5 min,留取上清液,并置于-20℃中保存待测。(2)分别应用酶联免疫吸附测定(ELISA)检测两组患者宫颈分泌物中 IGFBP-1、MMP-9、HCG 水平,IGFBP-1 试剂盒购于中美合资博慧斯生物医药科技有限公司;MMP-9 试剂盒购于上海研卉生物科技有限公司;HCG 试剂盒购于上海基免实业有限公司,操作过程严格按照试剂盒操作说明进行。根据试剂盒相关标准判断阳性率。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计学软件进行分析;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示;采用 t 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验,应用 ROC 曲线分析宫颈分泌物中 IGFBP-1、MMP-9、HCG 在足月胎膜早破及羊膜绒毛膜炎诊断中的应用价值;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者绒毛膜羊膜炎发生率比较 胎膜早破组患者绒毛膜羊膜炎发生率为 47.50%,对照组绒毛膜羊膜炎发生率为 2.50%,两组比较差异有统计学意义($\chi^2=43.200, P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者绒毛膜羊膜炎发生率比较[n(%)]

组别	n	绒毛膜羊膜炎			羊膜 炎感染	无绒毛 羊膜炎
		轻	中	重		
胎膜早破组	80	12(15.00)	18(22.50)	12(15.00)	38(47.50)	42(52.50)
对照组	80	2(2.50)	0(0.00)	0(0.00)	2(2.50)	78(97.50)

2.2 各组宫颈分泌物中 IGFBP-1、MMP-9、HCG 阳性率比较 胎膜早破组胎膜 IGFBP-1、MMP-9、HCG 阳性率均高于对照组($P<0.05$),其中绒毛膜羊膜炎患者胎膜 IGFBP-1、MMP-9、HCG 阳性率均高于非绒毛膜羊膜炎患者($P<0.05$),见表 2。

2.3 宫颈分泌物中 IGFBP-1、MMP-9、HCG 在足月胎膜早破中的诊断价值 经 ROC 分析可知,IGFBP-1 诊断足月胎膜早破的最佳诊断临界值为 5.92 ng/mL,ROC 曲线下面积(AUC)为 0.896,95%CI 为 0.696~0.992, $P<0.01$,灵敏度为 92.6%,特异度为 88.2%;MMP-9 诊断足月胎膜早破最佳诊断临界值为 295.22 mol/mL, AUC 为 0.822,95%CI 为 0.542~0.922, $P<0.01$,灵敏度为 82.6%,特异度为 85.2%;HCG 诊断足月胎膜早破最佳诊断临界值为 5.96 ng/L, AUC 为 0.748,95%CI 为 0.642~0.896, $P<0.01$,灵敏度为 72.6%,特异度为 88.2%,结果见图 1。

表 2 各组宫颈分泌物中 IGFBP-1、MMP-9、HCG 水平及阳性率比较[n(%)]

组别	n	IGFBP-1		MMP-9		HCG	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
胎膜早破组							
无绒毛膜羊膜炎	42	2(4.76)	40(95.24)	1(2.38)	41(97.62)	3(7.14)	39(92.86)
有绒毛膜羊膜炎	38	34(89.47)	4(10.43)	35(92.10)	3(7.89)	32(84.21)	6(15.79)
对照组	80	2(2.50)	78(97.50)	3(3.75)	77(96.25)	4(5.00)	76(95.00)
χ^2		118.95		124.05		96.863	
P		0.000		0.000		0.000	

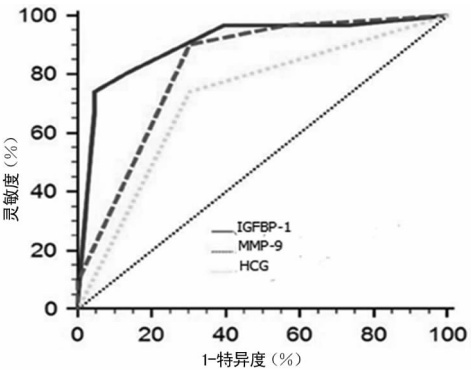


图 1 宫颈分泌物中 IGFBP-1、MMP-9、HCG 在足月胎膜早破中的诊断价值

2.4 宫颈分泌物中 IGFBP-1、MMP-9、HCG 在胎膜早破绒毛膜羊膜炎诊断中的价值 经 ROC 分析可知,IGFBP-1 诊断足月胎膜早破绒毛膜羊膜炎的最佳诊断临界值为 6.98 ng/mL,AUC 为 0.844,95%CI 为 0.728~0.923, $P<0.01$,灵敏度为 88.6%,特异度为 90.2%;MMP-9 诊断足月胎膜早破绒毛膜羊膜炎最佳诊断临界值为 310.22 mol/mL,AUC 为 0.752,95%CI 为 0.662~0.852, $P<0.01$,灵敏度为 82.2%,特异度为 84.2%;HCG 诊断足月胎膜早破最佳诊断临界值为 6.35 ng/L,AUC 为 0.802,95%CI 为 0.702~0.896, $P<0.01$,灵敏度为 80.2%,特异度为 81.2%,见图 2。

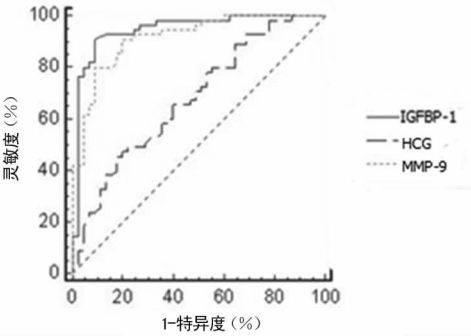


图 2 宫颈分泌物中 IGFBP-1、MMP-9、HCG 在胎膜早破绒毛膜羊膜炎诊断中的价值

3 讨 论

胎膜是由羊膜、绒毛膜组成的密闭环境,对胎儿有一定的保护作用,但某些异常因素会降低胎膜张力

或弹性,导致羊膜腔内压力过大而引起胎膜在临产前破裂^[7]。胎盘破裂后会导致病原体经宫颈口上行感染胎膜,也可经血行感染胎盘及子宫,导致羊膜炎、绒毛膜羊膜炎,从而导致胎膜组织变脆、水肿,导致胎膜强度下降。研究指出,在胎膜早破患者中,合并绒毛膜炎患者比例占 30%~40%,且多数病例为亚临床隐匿性感染,患者早期症状不明显^[8]。本研究结果显示,胎膜早破组患者绒毛膜羊膜炎发生率高于对照组,表明胎膜早破与绒毛膜羊膜炎发生有密切的关系。本研究中胎膜早破组患者绒毛膜羊膜炎发生率为 47.50%,绒毛膜羊膜炎发生率略高于既往研究结果,这可能由于本研究纳入样本量较小有关^[9]。

目前多项研究表明,足月胎膜早破可增加母婴不良妊娠结局的发生,尽早识别及预防胎膜早破的发生对预防绒毛膜羊膜炎发生及降低母婴不良妊娠结局具有重要的意义^[9-10]。IGFBP-1 是由肝脏细胞及蜕膜产生,具有调节及运输胰岛素功能,当胎膜发生破裂时,羊水中 IGFBP-1 可经胎膜裂口漏出至宫颈阴道中,导致宫颈液中 IGFBP-1 水平显著升高,因此可成为胎膜早破的诊断指标^[11]。RUANPHOO 等^[12]研究指出,足月胎膜早破患者宫颈液中 IGFBP-1 水平显著高于健康妊娠妇女。本研究结果也表明,胎膜早破组胎膜 IGFBP-1 阳性率明显高于对照组,且胎膜早破组合并绒毛膜羊膜炎患者宫颈液中 IGFBP-1 水平明显高于非绒毛膜羊膜炎患者。经 ROC 曲线分析可知,IGFBP-1 在胎膜早破及绒毛膜羊膜炎诊断中灵敏度、特异度均大于 80%,提示 IGFBP-1 在胎膜早破及绒毛膜羊膜炎具有较高的诊断价值。

MMP-9 是一种锌依赖的蛋白水解酶,以无活性酶原形式分泌,其表达水平在降解胶原、胎膜结构弱化中起到重要的作用^[13]。当胎膜破裂后,机体将大量分泌 MMP-9,使胎膜胶原降解增加,进一步加速胎膜破裂。本研究中足月胎膜早破孕妇宫颈分泌物中 MMP-9 水平显著升高,提示 MMP-9 水平升高与足月胎膜早破发生有密切的关系。本研究进一步分析可知,MMP-9 水平升高与绒毛膜羊膜炎的发生也有密切的关系。这可能由于胎膜早破后会导致病原菌侵入,并激活巨噬细胞、羊膜细胞、绒毛膜细胞等产生白

细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子,并参与机体炎性反应,导致 MMP-9 激活,使 MMP-9 表达增加,导致胎膜胶原蛋白降解增加,从而进一步加重胎膜早破的发生^[14]。本研究经 ROC 曲线分析可知,MMP-9 在胎膜早破及绒毛膜羊膜炎具有较高的诊断价值。

在正常情况下,HCG 主要存在于羊水、血液及尿液中,而在阴道分泌物中并不能检出。当胎膜早破羊水流,宫颈阴道分泌物中混有的羊水可导致 HCG 水平升高,因此可作为胎膜早破标志物。KARIMAN 等^[14]应用 ELISA 测定胎膜早破患者宫颈中 HCG 水平,使胎膜早破中 HCG 水平显著高于健康孕妇。本研究结果显示,足月胎膜早破及绒毛膜羊膜炎孕妇宫颈分泌物中 HCG 水平显著升高,提示 HCG 水平升高与足月胎膜早破及绒毛膜羊膜炎发生有密切的关系。进一步经 ROC 曲线分析可知,HCG 在胎膜早破及绒毛膜羊膜炎中 AUC 均大于 0.5,提示 HCG 在胎膜早破及绒毛膜羊膜炎诊断中具有一定的价值。

综上所述,宫颈分泌物中 IGFBP-1、MMP-9、HCG 阳性表达不仅可作为足月胎膜早破诊断指标,而且可作为足月胎膜早破孕妇是否发生绒毛膜羊膜炎的诊断标准。联合检测孕妇 IGFBP-1、MMP-9、HCG 水平将有助于足月胎膜早破及绒毛膜羊膜炎的诊断。

参考文献

[1] 侯秀珊,罗艳玲. 足月胎膜早破干预时机及妊娠结局观察[J]. 现代诊断与治疗,2015,26(10):2294-2295.

[2] ELEJE G U,EZUGWU E C,EKE A C,et al. Comparison of the duo of insulin-like growth factor binding protein-1/alpha fetoprotein (Amnioquick duo +[®]) and traditional clinical assessment for diagnosing premature rupture of fetal membranes[J]. J Perinat Med,2017,45(1):105-112.

[3] 金慕华,谢建渝. 3 种快速检测方法联合检测在诊断胎膜早破中的临床意义[J]. 检验医学与临床,2014,11(5):678-679.

[4] 郭琦,李巧云,童嘉宁,等. 胎膜中 MMP-9、TIMP-1、

TIMP-2,TGF- β 1 表达与胎膜早破的关系[J]. 广东医学,2014,35(8):1197-1199.

[5] 陈妩,陈美秋,温明芳,等. 阴道液 HCG 的定性测定在胎膜早破诊断中的应用价值[J]. 中国妇幼保健,2014,29(11):1785-1787.

[6] 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]. 中华围产医学杂志,2015,18(3):161-167.

[7] 苏秀梅,李林娜. 足月胎膜早破产妇相关影响因素及对母婴结局的影响研究[J]. 现代诊断与治疗,2016,27(16):2960-2962.

[8] 朱静维,周华,李周. 足月胎膜早破产妇与新生儿感染的临床研究[J]. 中华医院感染学杂志,2014,24(12):3067-3069.

[9] 曹秀贞,张丽菊,易为,等. 足月胎膜早破产妇相关因素及对母婴结局的影响[J]. 中华医院感染学杂志,2015,25(12):2859-2861.

[10] 陈翠红. 足月胎膜早破产妇的影响因素及其对妊娠结局的影响[J]. 中国妇幼保健,2016,31(19):3949-3951.

[11] 薄树春,杨文东. 宫颈阴道分泌物非磷酸化胰岛素样生长因子结合蛋白 1 与残余羊水指数监测在未足月胎膜早破中的诊断价值[J]. 中国基层医药,2015,19(18):2793-2795.

[12] RUANPHOO P,PHUPONG V R. Evaluation of the performance of the insulin-like growth factor-binding protein-1/alpha-fetoprotein test in diagnosing ruptured fetal membranes in pregnant women[J]. J Perinatol,2016,36(1):77-78.

[13] LAL C V,XU X,JACKSON P,et al. Ureaplasma infection-mediated release of matrix metalloproteinase-9 and PGP: a novel mechanism of preterm rupture of membranes and chorioamnionitis[J]. Pediatr Res,2017,81(1/1):75-79.

[14] KARIMAN N,HEDAYATI M,TAHERI Z,et al. Comparison of ELISA and three rapid HCG dipsticks in diagnosis of premature rupture of membranes[J]. Iran Red Crescent Med J,2011,13(6):415-419.

(收稿日期:2017-09-16 修回日期:2017-11-26)

(上接第 1100 页)

A virtual reality system integrated with robot-assisted haptics to simulate pinch-grip task:Motor ingredients for the assessment in chronic stroke[J]. Neuro Rehabilitation,2014,35(3):435-449.

[12] 窦娜,李丹,马素慧,等. 根据 Brunnstrom 不同分期采用神经肌肉电刺激治疗偏瘫下肢的临床观察[J]. 中国老年学杂志,2016,36(15):3828-3829.

[13] 刘志辉,莫伟平,唐智,等. 基于 Leap Motion 的脑卒中上肢功能康复主动运动系统[J]. 东华大学学报(自然科学版),2016,42(4):572-575.

[14] ANDERSON K R,WOODBURY M L,PHILLIPS K,et al. Virtual reality video games to promote movement recovery in stroke rehabilitation:a guide for clinicians[J]. Arch Phys Med Rehabil,2015,96(5):973-976.

[15] SERGI BERMUDEZ BADIA I,LEWIS E,BLEAKLEY S,et al. Combining virtual reality and a myoelectric limb orthosis to restore active movement after stroke:a pilot study[J]. Int J Disabil Hum Dev,2014,13(3):393-399.

(收稿日期:2017-09-13 修回日期:2017-11-23)