

两种胎儿纤维连接蛋白检测试剂盒的比较研究

王锡梅^{1,2},王美莲¹,周少丹³,葛志平¹,刘丽萍¹,吴海燕²,张萍²,宋婧²,孙丽洲^{1*}

(¹南京医科大学第一附属医院妇产科,江苏 南京 210029;²无锡市第四人民医院妇产科,³药物临床试验机构办公室,江苏 无锡 214062)

[摘要] 目的:评估国产和进口的两种胎儿纤维连接蛋白(fetal fibronectin, fFN)检测试剂盒在早产快速诊断的一致性。方法:招募前来产科就诊的18~40岁、孕周在22~35周的孕妇245例,对其宫颈阴道分泌物分别予以两种fFN试剂盒检测。结果:以进口试剂盒作为标准,国产试剂盒的灵敏度为97.37%,特异度为96.45%,阳性预测值为92.50%,阴性预测值为98.79%,两者的Kappa一致性检验为 $Kappa = 0.924 (P < 0.001)$ 。结论:进口与国产的fFN检测试剂盒在诊断早产方面具有高度一致性;国产fFN检测试剂盒适用于临床上进行早产诊断。

[关键词] 胎儿纤维连接蛋白;试剂盒;早产;诊断

[中图分类号] R714.7

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2014)05-689-02

doi: 10.7655/NYDXBNS20140533

临床上需要有一种既安全高效又微创的方法来评估早产风险。研究表明,胎儿纤维连接蛋白(fetal fibronectin, fFN)是评估早产风险的理想指标;目前国内fFN检测试剂盒以进口为主,国内开发的同类试剂盒较少,应用于临床的报道更少。本文就进口与国产的fFN检测试剂盒在早产风险评估中的临床价值进行比较研究,验证国产fFN检测试剂盒在临床应用中的适用性和准确性。

1 对象和方法

1.1 对象

选择2012年2~5月到南京医科大学第一附属医院和无锡市第四人民医院产科就诊的孕妇245例,年龄在18~40岁,平均27.47岁;孕周22~35周,平均孕周28.55周;2.04%(5/245)的受试者有过早产病史。

采用无锡博慧斯生物医药科技有限公司提供的“胎儿纤维连接蛋白检测试剂盒(胶体金法)”(以下简称“国产试剂盒”)和美国Hologic UK Ltd公司生产的“胎儿纤维连接蛋白快速测试条(免疫层析法)”(以下简称“进口试剂盒”)进行早产的诊断。

1.2 方法

[基金项目] 江苏省科技支撑计划(社会发展)项目(BE2009632)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: lizhou_sun121@hotmail.com

采用盲法检测,根据患者入院或门诊先后顺序取标本。实验操作按照产品说明书进行。孕妇取截石位,常规消毒外阴,窥器暴露宫颈,采用2个试剂盒中的拭子收集阴道后穹窿分泌物,立即插入到相对应的样品缓冲液中充分洗涤,将样品中的蛋白等物质洗涤下来,弃去拭子。取出各自试剂盒中的试纸条,放入相应样品缓冲液的试管内,10 min内观察结果。若试纸条出现2条红线为阳性,出现1条红线为阴性,无红线则结果无效。对于检测结果不一致的,于检查后1周对其是否发生早产、采取何种治疗措施进行随访。

1.3 统计学方法

对临床试验所获得的原始资料进行Kappa一致性分析,Kappa系数 > 0.8 ,为高度一致,认为两系统等效; $0.4 < Kappa$ 系数 < 0.8 认为一致,需进行阳性符合率和阴性符合率比较并进行统计学分析;Kappa系数 < 0.4 则认为两系统不一致,两系统不等效。同时比较国产试剂盒与进口试剂盒的敏感性、特异性、阳性符合率和阴性符合率,作为评价试验系统(国产试剂盒)临床性能的参考指标。

2 结果

2.1 检测结果

以进口试剂盒检测结果为准,进口试剂盒的76例阳性样本中,试验系统检测74例为阳性,2例为阴性;进口试剂盒检测的169例阴性样本中,国产试

剂盒检测6例为阳性,163例为阴性(表1)。再将7例2个试剂盒检测结果不一致的标本抽出,经随访确定的结果见表2,2例假阴性和5例假阳性中各有1例确认早产。

表1 进口试剂盒、国产试剂盒检测结果比较 (n)

国产试剂盒	进口试剂盒		合计
	阳性	阴性	
阳性	74(42)	6(0)	80(42)
阴性	2(1)	163(2)	165(3)
合计	76(43)	169(2)	245(45)

括号内的数字代表真正发生早产的例数。

表2 两种试剂盒检测结果不一致的病例的妊娠结局(随访试剂盒检测后1周内的情况)

标本编号	国产试剂盒	进口试剂盒	取样孕周	早产孕周	是否早产
32	+	-	27 ⁺³	-	否
70	+	-	31 ⁺³	32	是
81	+	-	30 ⁺⁵	-	否
105	+	-	34 ⁺⁴	-	否
107	+	-	32 ⁺²	-	否
82	-	+	33 ⁺⁴	-	否
85	-	+	34 ⁺⁴	34 ⁺⁶	是

2.2 Kappa 一致性检验

试验系统与进口试剂盒结果一致, $Kappa = 0.9248, P < 0.001$ 。以进口试剂盒结果作为金标准, 计算诊断评价指标: 灵敏度(Se) = 97.37%; 特异度(Sp) = 96.45%; 误诊率(α) = 3.55%; 漏诊率(β) = 2.63%; 预测指标: 阳性预测值(PPV) = 92.50%; 阴性预测值(NPV) = 98.79%; 综合评价指标: 正确率(π) = 96.73%。

3 讨论

整个妊娠期间 fFN 在介导胎盘与子宫蜕膜的相互黏附和保护方面起着重要作用^[1]。孕 22~35 周, 宫颈阴道分泌物中 fFN 检测阳性, 提示胎盘与子宫蜕膜的黏附受到破坏, 是预测早产的高危指标^[2-3], 其机制有 3 种可能: ①早产发生之前子宫收缩或机械性创伤使绒毛膜与子宫壁分离, 绒毛膜、蜕膜界面进行性蛋白水解、破坏, 导致 fFN 释放入宫颈和阴道分泌物中; ②亚临床的早产使得羊水水中的 fFN 漏入到宫颈阴道分泌物; ③当伴有感染时, 炎症介质及其分解产物刺激绒毛细胞, 使 fFN 的分泌增加, 从而导致 fFN 在宫颈、阴道中含量增高。

对于没有症状的高危孕妇, 可采用宫颈阴道分泌物 fFN 检测或 B 超检查(确定宫颈长度)来评估早产发生的风险; Rizzo^[4]和 Bolt 等^[5]发现 fFN 检测

较 B 超更准确。但在使用 fFN 预测早产时, 需考虑性交^[6]、取样时混入血液^[7]等因素导致的假阳性, 在 24 h 内有性生活史者或有明显阴道流血者应限制该检测的使用。

本研究比较了国产和进口的胎儿纤维连接蛋白检测试剂盒和进口试剂盒的检测效果, 结果证实两者对早产风险评估的一致性很高($Kappa = 0.9248, P < 0.001$); 以进口试剂盒为金标准, 国产试剂盒的阳性预测值和阴性预测值分别为 92.50% 和 98.79%。

目前, 国内医院多采用进口试剂盒来进行早产风险评估, 但因其价格昂贵, 推广应用受到一定限制。本研究采用国产试剂盒与进口试剂盒进行比较研究, 证实两者对早产风险评估的一致性很高, 表明国产的 fFN 检测试剂盒能与进口的试剂盒相媲美, 满足临床评估早产风险的要求。

[参考文献]

- [1] Golderbery MD. The preterm prediction study: fetal fibronectin bacterial vaginosis and peripartum infection obstet[J]. Gynecol, 1996, 174: 971
- [2] DeFranco EA, Lewis DF, Odibo AO. Improving the screening accuracy for preterm labor: is the combination of fetal fibronectin and cervical length in symptomatic patients a useful predictor of preterm birth A systematic review [J]. Am J Obstet Gynecol, 2013, 208(3): 233.e1-6
- [3] Abbott DS, Radford SK, Seed PT, et al. Evaluation of a quantitative fetal fibronectin test for spontaneous preterm birth in symptomatic women [J]. Am J Obstet Gynecol, 2013, 208(2): 122.e1-6
- [4] Rizzo G, Cappovi A, Ardain D, et al. The value of fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions and of ultrasonographic examination of the uterine cervix in predicting premature delivery for patients with preterm labor and intact membranes [J]. Am J Obstet Gynecol, 1996, 175 (5): 1146-1151
- [5] Bolt LA, Morrison K, Shennan AH. The use of fetal fibronectin testing and cervical length measurement in the prediction of delivery of triplet pregnancies [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2012, 164(2): 236-237
- [6] Shimoya K, Hashimoto K, Shimizu T, et al. Effect of sexual intercourse on fetal fibronectin concentration in cervicovaginal secretions [J]. Am J Obstet Gynecol, 1998, 179(1): 255-256
- [7] Chareles JL, Andrew ES, Renate DM. Fetal fibronectin in cervical and vaginal and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery [J]. N Engl J Med, 1991, 325(2): 669-677

[收稿日期] 2013-05-23