

3、 四川大学华西第二医院临床试验总结报告

可溶性细胞间粘附分子-1 的胎膜早破检测 试验研究总结报告

研究产品通用名：妊娠期妇女可溶性细胞间粘附分子-1 检测试剂盒

研究开始日期：2012 年 10 月 研究完成日期：2012 年 11 月

主要研究者：刘兴会（签名）

研究负责单位：四川大学华西第二医院（盖章）

统计负责单位：四川大学华西第二医院（盖章）

统计负责人：吴艳乔（签名）

报告日期：2012 年 11 月 6 日



目录

研究报告摘要	1
试验研究人员	3
研究报告正文	4
1. 基本内容	4
1.1 背景	4
1.2 研究目的	4
1.3 试验管理	4
1.4 试验设计	5
1.4.1 试验总体设计及方案描述	5
1.4.2 试验设计及研究方法选择	5
1.4.2.1 样本量及样本量确定的依据	5
1.4.2.2 样本选择依据、入选标准、排除标准和剔除标准	6
1.4.2.3 样本采集、保存、运输方法等	7
1.4.2.4 诊断标准或对比试验产品的确立	7
1.4.2.5 临床研究用所有产品情况	7
1.4.2.6 质量控制方法	7
1.4.2.7 临床研究数据的统计分析方法	8
1.5 临床研究结果及分析	9
1.5.1 研究对象	9
1.5.1.1 受试者基本情况	9
1.5.1.2 试验方案的偏差	9
1.5.2 临床评价	9
1.5.2.1 效应的分析	9
1.5.2.2 一致性分析	10
1.5.2.3 安全性评价	10
1.6 讨论和结论	11
1.6.1 讨论	11
1.6.2 结论	12
主要参考文献	12

临床研究报告摘要

研究单位：四川大学华西第二医院

研究名称：可溶性细胞间粘附分子-1 的胎膜早破检测

研究产品名称：妊娠期妇女可溶性细胞间粘附分子-1 检测试剂盒（胶体金法）

（商品名：育宜康）

负责科室：产科 刘兴会

统计单位：四川大学华西第二医院 吴艳乔

研究时间：开始时间 2012.10.8 结束时间 2012.11.5

研究目的：进一步评价妊娠期妇女可溶性细胞间粘附分子-1 检测试剂盒在临床工作中诊断胎膜早破的诊断性能。

临床研究方案设计：将育宜康与现行的胎膜早破临床诊断方法进行比对；采集同一研究对象的阴道液样本分别用于育宜康产品检测、阴道液 pH 值测定、阴道后穹窿积液检查及阴道液涂片检查羊齿植物叶状结晶。

临床评价标准

评价方法

确定胎膜早破的临床诊断标准：研究中将临床常用检测胎膜早破的三种方法：阴道液 pH 值测定、阴道后穹窿积液检查和阴道液涂片检查羊齿植物叶状结晶结合及重复使用来判断胎膜早破的诊断。本研究的诊断标准定义为：三项检查中任两项结果为阳性者诊断为胎膜早破（“病例”），三项检查中任两项结果为阴性者诊断为胎膜未破裂（“对照”）。

研究结果统计分析选用符合方案数据集，即对所有符合研究方案要求的研究对象样本数据进行统计分析。育宜康检测结果分别与阴道液 pH 值测定、阴道后穹窿积液检查和阴道液涂片检查羊齿植物叶状

结晶检测数据进行比较，运用 *Kappa* 统计量来评估检测结果的一致性和相关性分析。

试验真实性评价：计算灵敏度、特异度、准确度、假阳性率、假阴性率、阳性预测值、阴性预测值等指标。

研究结果

研究筛选共 162 人，完成 162 人，其中胎膜早破组 77 人，对照组 85 人。剔除病例数 0 人。

可靠性及一致性结果：妊娠期妇女可溶性细胞间粘附分子-1 检测试剂盒用于诊断胎膜早破的灵敏度为 97.40%，特异度为 98.82%，假阳性率为 1.18%，假阴性率为 2.60%，阳性预测值为 98.68%，阴性预测值为 97.67%，准确度为 98.15%。与阴道液 pH 值测定、阴道后穹窿积液检查和阴道液涂片检查羊齿植物叶状结晶检测胎膜早破的一致性无统计学差异。

安全性结果：研究中未发现严重不良事件及不良事件。

研究结论

妊娠期妇女可溶性细胞间粘附分子-1 检测试剂盒（商品名：育宜康）用于诊断胎膜早破具有较高的准确度、灵敏度、特异度和安全性，适宜在临床上推广使用。

报告日期：2012.11.6

试验研究人员

主要研究者：刘兴会（教授）

研 究 者：李 涛（主治医师）-----临床试验

阮 洁（主治医师）-----临床试验

程 萌（主治医师）-----临床试验

林小娟（住院医师）-----临床试验

宋 亮（住院医师）-----临床试验

傅 瑾（住院医师）-----临床试验

胡正强（副主任技师）-----实验室检测

临床研究报告撰写人：李涛

统计分析负责人：吴艳乔

可溶性细胞间粘附分子-1 的胎膜早破检测临床试验研究报告

1. 基本内容

1.1 背景

临产前发生的胎膜破裂称为胎膜早破（Prelabor Rupture of Membranes，简称 PROM），是产科常见并发症。未足月与足月 PROM 可能引起早产、母婴感染、胎儿肺发育不良、脐带脱垂、胎儿畸形等并发症，显著增加母婴发病率和死亡率。破膜时孕周越小，围生儿预后越差。对未足月 PROM 患者的管理成本高、难度大。未能正确诊断 PROM 患者会导致不能够及时采取有效的产科措施，增加母婴风险。因此，及时正确诊断 PROM 一直是产科临床工作中需要解决的问题。但目前临床上还没有检测胎膜早破的金标准，而且破水量少时往往诊断较困难。最常用的阴道液 pH 值测定、阴道后穹窿积液检查准确性较差，阴道液涂片检查羊齿植物叶状结晶检测相对准确，但需要训练有素的检验师且检验过程耗时较长，因而临床工作迫切需要操作便捷、快速有效的检测方法。

育宜康提供的定性检测结果在敏感性、特异性、准确性、可靠性和实践性等方面超过当前已有的方法。育宜康能够快速检测胎膜早破，满足整个孕期不同程度的胎膜破裂诊断需求，有利于临床医生采取及时有效措施，防止母婴并发症发生，保护母婴健康。

1.2 研究目的

进一步评价妊娠期妇女可溶性细胞间粘附分子-1 检测试剂盒（商品名：育宜康）在临床工作中诊断胎膜早破的诊断性能。

1.3 试验管理

该试验申办方为成都创宜生物科技有限公司。临床研究负责单位为四川大学华西第二医院。试验方案由四川大学华西第二医院和成都创宜生物科技有限公司共同起草，2012年8月28日上报四川大学华西第二医院医学伦理委员会批准，批件号：医学研究2012年（030）号，批准时间：2012年9月7日。研究开始时间：2012年10月。

参与临床试验的医院实验室均建立了试验观察指标的标准操作规程和质量控制体系。参加研究人员试验前均经过统一培训，统一研究资料的记录方式与试验结果判断标准。临床试验中所有观察结果和发现均加以核实，以保证数据的可靠性，确保临床试验中各项结论来源于原始数据。在临床试验和数据处理阶段均有相应的数据管理措施。研究中发生的任何问题均按照GCP和《体外诊断试剂临床研究技术指导原则》要求执行。

1.4 试验设计

1.4.1 试验总体设计及方案描述

本研究为单中心、单盲临床试验。由四川大学华西第二医院完成，符合入选标准按160例入组，需完成合格病例160例，其中胎膜早破80例，对照80例。

对符合入选标准的病例，采用同步盲法采集同一研究对象的阴道液样本分别用于育宜康产品检测、阴道液pH值测定、阴道后穹窿积液检查、阴道液涂片检查羊齿植物叶状结晶。将育宜康产品检测与现行的胎膜早破临床诊断方法进行比对，评价妊娠期妇女可溶性细胞间粘附分子-1检测试剂盒诊断胎膜早破的灵敏度、特异度、准确度以及与现有方法的一致性。

1.4.2 试验设计及研究方法选择

胎膜早破（PROM）是产科常见并发症，是导致早产和母婴感染的重要原因。目前临床上还没有检测胎膜破裂的金标准。最常用的阴道液pH值测定、阴道后穹窿积液检查和阴道液涂片检查羊齿植物叶状结晶均存在操作较繁琐，病人接受度差，假阳性、假阴性和对检测人员要求高等缺点。为科学评价妊娠期妇女可溶性细胞间粘附分子-1检测试剂盒在诊断胎膜早破中的灵敏度、特异度、准确度和安全性，选择以常规方法为对照，进行单中心、单盲临床试验研究。

1.4.2.1 样本量及样本量确定的依据

为了使临床研究人员熟悉并掌握该产品操作方法、技术性能，以及确定样本含量，本研究参考了育宜康上市前临床试验，试验结果如下：

表 1 育宜康临床试验结果

试验诊断	常规方法		合计
	阳性	阴性	
阳性	421(a)	25(b)	446
阴性	2(c)	599(d)	601
合计	423	624	1047(N)

本研究的样本含量根据如下公式计算：

$$n = \left\{ \frac{Z_{1-\alpha/2} \sqrt{2\bar{p}} + Z_{1-\beta} \sqrt{2(p_1 - p)(p_2 - p) / \bar{p}}}{p_1 - p_2} \right\}^2, \text{ 其中,}$$

$$p_1 = \frac{a+b}{N}, p_2 = \frac{a+c}{N}, p = \frac{a}{N}, \bar{p} = \frac{p_1 + p_2 - 2p}{2}$$

α 取双侧 0.05, β 取 0.2, 则 $Z_{1-\alpha/2}=1.96, Z_{1-\beta}=0.842$,

$$p_1 = \frac{446}{1047} = 0.43, p_2 = \frac{423}{1047} = 0.40, p = \frac{421}{1047} = 0.40, \bar{p} = \frac{0.43 + 0.40 - 2 \times 0.40}{2} = 0.015$$

$$n = \left\{ \frac{1.96 \sqrt{2 \times 0.015} + 0.842 \sqrt{2(0.43 - 0.40)(0.40 - 0.40) / 0.015}}{0.43 - 0.40} \right\}^2 = 128.05$$

按照上述方式计算出本研究确定的样本含量为 128 例, 考虑 20%脱落率, 最终确定的样本含量为 160

例, 其中病例组和对照组各 80 例。

1.4.2.2 样本选择依据、入选标准、排除标准和剔除标准

1.4.2.2.1 入选标准

- 1、来产科就诊, 孕周在 15-42 周之间的孕妇;
- 2、签署知情同意书。

1.4.2.2.2 排除标准

- 1、胎盘前置状态或前置胎盘；
- 2、阴道流血；
- 3、阴道内使用药物未超过 6 小时；
- 4、临产者；
- 5、阴道炎症。

1.4.2.2.3 剔除标准

- 1、样本污染；
- 2、无法统计的入组病例应予剔除，剔除的病例应说明原因，其 CRF 表应保留备查。

1.4.2.3 样本采集、保存、运输方法

孕妇取膀胱截石位（孕妇以平仰卧位躺下，双下肢分开屈曲，暴露外阴），窥开阴道后，用一次性无菌棉签伸入阴道后穹窿处，旋转 5 圈取样。打开产品外包装，取出样本稀释液管，轻轻倒置 3 次，开启管盖。将棉签头伸入样本稀释液中，旋转 5 次后，紧贴管壁挤压旋转 2 次，旋紧管盖。4℃或常温保存，尽快转送至实验室检查羊齿植物叶状结晶和育宜康检测。

1.4.2.4 诊断标准或对比试验产品的确立

试验中将临床常用检测胎膜早破的三种方法：阴道液 pH 值测定、阴道后穹窿积液检查和阴道液涂片检查羊齿植物叶状结晶结合使用来判断胎膜早破。本研究的诊断标准定义为：三项检查中任两项结果为阳性者诊断为胎膜早破（“病例”），三项检查中任两项结果为阴性者诊断为胎膜未破裂（“对照”）。

1.4.2.5 临床研究用所有产品的名称、规格、来源、批号、效期及保存条件

1.4.2.5.1 临床研究使用产品：育宜康®

名称：妊娠期妇女可溶性细胞间粘附分子-1 检测试剂盒（胶体金法）；产品注册证号：川食药监械

（准）字 2012 第 2400022 号；生产厂家：成都创宜生物科技有限公司；包装规格：1 人份/盒；批号：

20120501，效期：18 个月；保存条件：2-30℃ 储存。

1.4.2.5.2 对比产品：硝嗉试纸

名称：pH 广范试纸；包装规格：80 条/本；生产厂家：上海馨晟试化工科技有限公司；pH 值测定范

围：1-14；批号：20120506；效期：3年；保存条件：避光干燥储存，勿使受潮。

1.4.2.6 质量控制方法

试验开始前培训，对所有参加试验的人员进行培训，再次学习 GCP，学习并理解试验方案，学习研究者手册，CRF 表的填写，严格按方案执行。制定样品采集、保存、运输、检测及结果判断的 SOP。

参加临床试验的医生相对固定。临床试验中所有观察结果和发现应加以核实，以保证数据的可靠性，确保临床试验中各项结论来源于原始数据。在临床试验和数据处理阶段应有相应的数据管理措施。样本检测设操作人员及复核人员，以保证检测过程和结果判断的真实性。

1.4.2.7 临床研究数据的统计分析方法

试验结果统计分析选用符合方案数据集，即对所有符合试验方案要求的研究对象样本数据进行统计分析。育宜康检测结果分别与阴道液 pH 值测定、阴道后穹窿积液检查和阴道液涂片检查羊齿植物叶状结晶检测数据进行比较，运用 *Kappa* 统计量来评估检测结果的一致性和相关性分析。

试验真实性评价：计算灵敏度、特异度、准确度、假阳性率、假阴性率、阳性预测值、阴性预测值等指标。

表 2 诊断试验评价资料整理表

育宜康	常规方法		合计
	病例	非病例	
阳性	真阳性 A	假阳性 B	A+B
阴性	假阴性 C	真阴性 D	C+D
合计	A+C	B+D	A+B+C+D

各项指标的计算公式如下：

$$\text{灵敏度（真阳性率）} = A / (A + C) \times 100\%$$

$$\text{特异度（真阴性率）} = D / (B + D) \times 100\%$$

$$\text{假阳性率} = B / (B + D) \times 100\%$$

$$\text{假阴性率} = C / (A + C) \times 100\%$$

$$\text{阳性预测值} = A / (A + B) \times 100\%$$

$$\text{阴性预测值} = D / (C + D) \times 100\%$$

$$\text{准确度} = (A + D) / (A + B + C + D) \times 100\%$$

Kappa 统计量的计算公式如下：

$$Kappa = \frac{p_a - p_e}{1 - p_e}$$

p_a 为实际观察到的一致率，

$$p_a = \frac{\text{实际观察一致数}}{\text{总观察人数}} = \frac{A + D}{N},$$

p_e 为期望一致率，

$$p_e = \left(\sum \frac{N_R + N_C}{N} \right) / N, \text{ N 为受试者总数}$$

Kappa 值的 95% 的置信区间，公式如下：

$$Kappa \pm 1.96SE, SE = \sqrt{\frac{p_e}{N(1 - p_e)}}。$$

统计分析选用了 SPSS11 软件。

1.5 临床研究结果及分析

1.5.1 研究对象

1.5.1.1 受试者基本情况

本研究筛选 162 人，诊断胎膜早破的病例组 77 人，对照组 85 人。研究中无剔除病例。

表 3 受试者年龄及孕周分布情况

人口学指标	例数	均数	标准差	最小值	最大值
年龄（岁）	162	29.17	3.91	18	38
孕周（周）	162	37.86	3.50	18	41

1.5.1.2 试验方案的偏差

研究中未发现违反方案现象。