

LP 能够调节血脂、改善抗氧化酶活性、降低氧化应激损伤、降低炎症因子水平有关。

参考文献

- Ong JP, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH [J]. Clin Liver Dis, 2007, 11(1): 1-16
- Shneider BL, González-Peralta R, Roberts EA. Controversies in the management of pediatric liver disease: hepatitis B, C and NAFLD: Summary of a single topic conference [J]. Hepatology, 2006, 44: 1344-1354
- Angulo P. Non-alcoholic fatty liver disease [J]. New Eng J Med, 2002, 346: 1221-1231
- 韦莉荔, 陈薇, 陈莲香. 番茄红素抗氧化活性药理作用研究进展 [J]. 中国伤残医学, 2014, 22(8): 297-298
- De Stefani E, Boffetta P, Oreggia F. Plant foods and risk of laryngeal cancer: A case-control study in Uruguay [J]. Int J Cancer, 2000, 87(1): 129-132
- 常珊珊, 周丹, 孟国梁, 等. 灵芝多糖对高脂性脂肪肝大鼠氧化应激的影响 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(20): 3102-3106
- 郭秀丽, 李瑞军, 杨昭徐. 硫普罗宁对脂肪肝大鼠的抗氧化治疗作用 [J]. 中国新药杂志, 2005, 14(12): 1417-1421
- 魏秀芳, 梁钰华, 李远瑾, 等. 山楂叶总黄酮自乳化颗粒对大鼠非酒精性脂肪肝的防治作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(14): 219-221
- 曹昌权, 刘维洲. 125 例青年缺血性脑卒中的病因及危险因素分析 [J]. 卒中与神经疾病, 2014, 21(4): 234-237

(收稿日期:2015-10-19)

(修回日期:2015-11-03)

抑制素 A 在孕中期 21-三体综合征筛查中的应用

方美容 谢服役

摘要 目的 通过对比抑制素 A 单独或加入到传统三联 21-三体综合征筛查前后检测结果的差异,评估抑制素 A 在孕中期 21-三体综合征筛查中的作用,以建立一种简便、准确,且更加优化的孕期唐筛方案。**方法** 采集 18 例 21-三体综合征孕妇(病例组)与 90 例胎儿正常孕妇(对照组)稳态浓度的血浆样品行病例对照研究,利用全自动微粒子化学发光法检测抑制素 A、AFP、uE₃ 和 β -hCG 含量,通过体重和孕周等校正后,用 SsdwLab 5 软件计算 21-三体综合征风险值,并对检测结果进行统计分析。**结果** 抑制素 A (MoM)在对照组和病例组孕妇中均符合对数正态分布;绘制各组抑制素 A (MoM)频数分布图,结果相比对照组,病例组孕妇的血清抑制素 A 水平显著抬高(1.13 ± 0.47 MoM vs 2.49 ± 1.51 MoM, $P < 0.05$),中位 MoM 分别为 1.00 MoM 和 2.18 MoM,描记曲线整体右移。在 1%、3% 和 5% 的假阳性率时,抑制素 A 单变量的检出率分别为 36%、50% 和 60%,与 β -hCG 单变量的检出率相当,而优于传统三联法中的另外两个血清标志物 AFP 和 uE₃,数据间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。以抑制素 A 的检测数据为 y ,AFP、uE₃ 和 β -hCG 含量为 x 进行 *Passing-Bablok* 线性回归,发现抑制素 A 与 β -hCG 间呈正相关,相关系数为 0.34,相关性有统计学意义($P < 0.05$),而与 AFP 和 uE₃ 的相关性差异均无统计学意义($P > 0.05$)。传统三联筛查的 ROC 曲线下面积(ROC-AUC)为 0.93,联合抑制素 A 后的四联筛查 ROC 曲线下面积为 0.95;在 5% 假阳性率时,三联法和四联法的诊断敏感度分别为 71% 和 78%,两种方案筛查效能差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 抑制素 A 是孕中期 21-三体综合征筛查的最佳血清标志物之一,联合 AFP、 β -hCG 和 uE₃ 后的四联法较传统三联筛查有更好的检测性能,建议推广入临床常规使用。

关键词 21-三体综合征 抑制素 A 产前筛查 四联法 中位数的倍数(MoM)

中图分类号 R71 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.05.033

Performance of Inhibin-A in Second Trimester Maternal Serum Screening for Down Syndrome. Fang Meirong, Xie Fuyi. Department of Laboratory Medicine, Lihuili Hospital, Zhejiang 351041, China

Abstract Objective To determine the second trimester Down syndrome screening performance of maternal serum inhibin A, both alone and in combination with conventional triple serum markers. **Methods** For eighteen cases of maternal serum samples from Down syndrome pregnancies, ninety serum samples from normal pregnant women were matched. Content of inhibin A, alpha-fetoprotein (AFP), unconjugated estriol (uE₃) and human chorionic gonadotropin (β -hCG) were measured using automatic chemiluminescent methods. Data were adjusted by maternal weight and gestational age and risk of Down syndrome was calculated by SsdwLab 5 software.

作者单位:315041 宁波市医疗中心李惠利医院检验科

通讯作者:方美容,电子信箱:694614737@qq.com

Results Inhibin A (MoM) levels of maternal serum in both control and case group are approximate log Gaussian. Compared to the control group, inhibin A concentration of the case group taken on frequency distribution graph were elevated significantly (1.13 ± 0.47 MoM vs 2.49 ± 1.51 MoM, $P < 0.05$), with median MoM 1.00 and 2.18, respectively. Besides, the distribution curve of inhibin A in Down syndrome pregnancies was shifted to the right dramatically. At the false positive rates of 1%, 3% and 5%, detection rates of inhibin A were 36%, 50% and 60%, which were as good as β -hCG and better than AFP or uE₃. Passing - Bablock regression showed a clear linear positive correlation between inhibin A and β -hCG, with a correlation coefficient r of 0.34 ($P < 0.05$), while there showed no significant correlation between inhibin A and AFP or uE₃. Area under the ROC curve (ROC - AUC) for triple and quadruple screening was 0.93 and 0.95. At the false positive rate of 5%, the sensitivity of triple and quadruple screening was 71% and 78%, respectively. **Conclusion** Inhibin A is one of the best serum screening markers for Down syndrome in second trimester and quadruple screening consists of inhibin A, AFP, β -hCG and uE₃ performed outstandingly better than traditional triple screening, so it is beneficial to recommend quadruple screening as a new scheme for clinical prenatal prediction of Down syndrome.

Key words Down syndrome; Inhibin A; Prenatal screening; Quadruple screening; Multiple of median (MoM)

21 - 三体综合征又名唐氏综合征 (Down syndrome, DS) 或先天愚型, 是最为常见的一种胎儿先天染色体病, 发生率约为 1:800 ~ 1:700^[1]。患者有严重的先天智力障碍, 生活无法自理, 并常伴有各种先天畸形。由于 DS 是遗传因素引起的疾病, 迄今尚缺乏有效的治疗方法, 因此产前筛查降低和防止 DS 患儿的出生, 成为解决这一问题的根本途径。目前 DS 筛查主要通过孕妇血清标志物检测和胎儿生物指标测量两种方法, 其中孕中期的 DS 筛查以孕妇血清标志物甲胎蛋白 (alpha-fetoprotein, AFP)、游离雌三醇 (unconjugated estriol, uE₃) 和 β -人绒毛膜促性腺激素 (β -human chorionic gonadotropin, β -hCG) 组成的三联筛查应用最为广泛^[2]。然而, 如何提高 DS 的产前检出率, 降低假阳性率, 形成最佳的标志物筛查组合, 是优化唐氏产前筛查方案的一个新思路。抑制素 A 是主要来源于胎盘合体滋养层的一种异二聚体糖蛋白, 分布在母体外周血和胎盘中, 胎膜内的抑制素 A 控制着胎盘局部调节轴中多种激素的分泌从而影响妊娠和胚胎生长发育^[3]。Wald 等^[4]研究发现, 21 - 三体综合征胎儿母体血清中抑制素 A 水平较胎儿正常孕妇明显升高, 且在妊娠 15 ~ 20 周间平均浓度波动小, 可能是产前 DS 检测的又一潜在标志物。目前, 国内有关抑制素 A 运用于 DS 筛查的研究甚少, 本研究评估了抑制素 A 单变量及三联筛查 (AFP + β -hCG + uE₃) 中加入抑制素 A 后四联法的唐筛表现, 以期建立一种更加优化的孕中期 DS 筛查方案。

材料与方法

1. 病例组和对照组的选择: 从宁波市具有产前诊断资质的多家医疗保健机构中, 收集 2011 年 1 月 ~ 2015 年 6 月间经核型确诊的 18 例 DS 孕妇血清样本, 平均孕龄 33.26 ± 5.08 岁, 孕周 $15^{+0} \sim 20^{+5}$ 周; 参照

Canick 等^[5]的研究, 每 1 病例设置 5 例正常对照, 即与 90 例胎儿正常孕妇的血清样本配对, 平均孕龄 29.65 ± 3.23 岁, 孕周 $15^{+3} \sim 20^{+1}$ 周。孕周以 B 超检查为准, 没有进行无 B 超检查者孕周据末次月经计算。所有孕妇的血清样本 EDTA 抗凝后储存于 -70°C 冰箱备用。

2. 标本检测: 孕妇血清标本解冻后, 吸入样品杯中, 采用 DxI-800 全自动微粒子化学发光免疫分析仪 (美国, 贝克曼公司) 及配套试剂盒检测 AFP、uE₃、 β -hCG 和抑制素 A 浓度。所有检测均在标本解冻后 4h 内完成。

3. 测量值转换: 利用近几年的国内研究的大量试验数据, 参考文献 [6] 方法, 建立了 AFP、uE₃、hCG 和抑制素 A 回归中位数数据, 以各血清标志物的检测浓度除以相应回归中位数即得中位数的倍数 (multiple of median, MoM)。MoM 值由孕龄、体重等^[7]校正后, 通过 SsdwLab 5 软件 (西班牙, SBP 软件公司) 计算 DS 的风险, 软件默认的疾病风险切割值为 1:250, $\geq 1:250$ 则认为高风险。

4. 统计学方法: 所有资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 并对各组检测结果进行 One-way ANOVA 统计分析。应用 GraphPad prism 4 软件制作各组抑制素 A 的概率图和分布曲线。诊断试验以 ROC 曲线 (receiver operator characteristic curve) 进行效能评估, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 抑制素 A 单变量的筛查性能: 检测对照组和病例组孕妇血清抑制素 A 水平, 计算中位数倍数 (MoM) 后进行对数 (log) 转换, 评估抑制素 A 在各组人群中的分布特征。图 1A 纵坐标为对照组和病例组孕妇血清抑制素 A MoM 值, 横坐标为抑制素 A 累积比例, 行直线拟合后效果理想, 说明两组数据均服从对数正态分布。

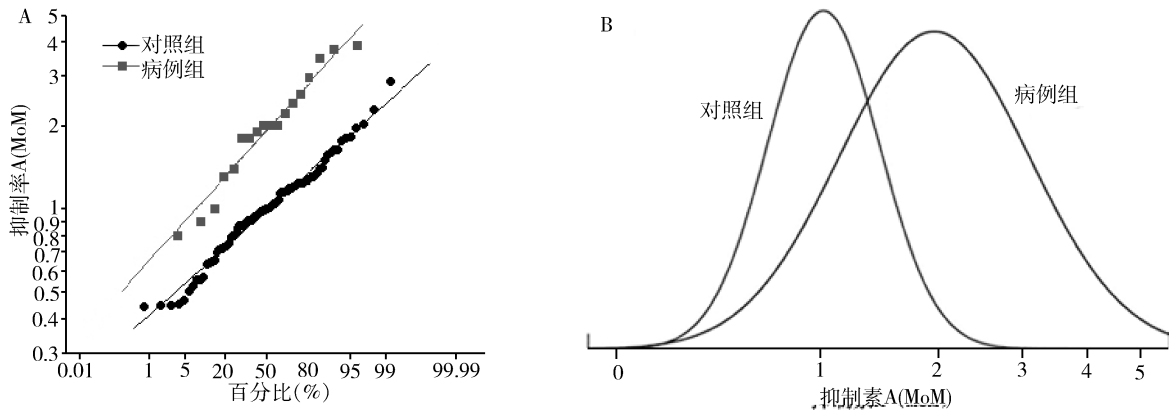


图1 各组抑制素 A (MoM) 水平的概率图(A)和频数分布曲线(B)

为进一步观察抑制素 A 单变量对孕中期唐氏综合征的筛查性能,绘制各组抑制素 A (MoM) 的频数分布图,结果相比对照组,病例组孕妇的血清抑制素 A 水平显著抬高 (1.13 ± 0.47 MoM vs 2.49 ± 1.51 MoM, $P < 0.05$),中位 MoM 分别为 1.00 MoM 和 2.18 MoM,描记曲线整体明显右移(图 1B),提示抑制素 A 在两组人群中有较好的区分性能,可能是又一优良的唐氏血清筛查指标。

2. 抑制素 A 与其他标志物的比较和相关性分析:全自动微粒子化学发光法检测抑制素 A、AFP、 uE_3 和 β -hCG 含量,并通过体重和孕周等校正,用 SsdwLab 5 软件计算 DS 风险值。结果在 1%、3% 和 5% 的假阳性率时,抑制素 A 单变量的检出率分别为 36%、50% 和 60%,与 β -hCG 单变量的检出率 36%、51% 和 61% 相当 ($P > 0.05$),而优于传统三联法中的另外两个血清标志物 AFP 和 uE_3 ,数据间比较差异有统计学意义(分别为 20%、34%、43% 和 28%、45%、53% vs 36%、50% 和 60%, $P < 0.05$,表 1)。以抑制素 A 的检测数据为 y ,AFP、 uE_3 和 β -hCG 含量为 x 进行 Passing-Bablok 线性回归,发现抑制素 A 与 β -hCG 间呈正相关,相关系数为 0.34,相关性有统计学意义 ($P < 0.05$);而与 AFP 和 uE_3 的相关性均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 不同假阳性率下各标志物的检出率和相关性分析

检出率	假阳性率 (%)			与抑制素 A 的相关系数
	1%	3%	5%	
抑制素 A	34%	50%	60%	1
β -hCG	36%	51%	61%	0.34*
AFP	20%	34%	43%	0.09
uE_3	28%	45%	53%	-0.07

与抑制素 A 组比较, * $P < 0.05$

3. 抑制素 A 加入传统三联筛查后的四联筛查表现:以羊水穿刺或出生后婴儿染色体核型分析为金标准,根据传统三联筛查(AFP + β -hCG + uE_3)或三联筛查联合抑制素 A 后诊断试验的敏感度与特异性绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),评估三联法和四联法对孕中期 DS 筛查效能的差异,结果显示,三联法筛查的 ROC 曲线下面积(ROC-AUC)为 0.93(95% CI: 0.86 ~ 0.97),四联法筛查的 ROC 曲线下面积为 0.95(95% CI: 0.87 ~ 0.98);在 5% 假阳性率时,三联法和四联法筛查的诊断敏感度分别为 71% 和 78%(图 2),两种方案筛查效能差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。因此,加入抑制素 A 后的四联法筛查相比传统三联法筛查,有更高的特异性和敏感度,是更为合适的孕中期 DS 筛查方案。

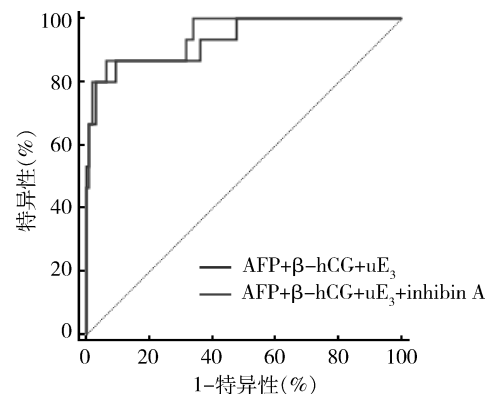


图2 三联法和四联法筛查的 ROC 曲线分析

讨 论

DS 的确诊必须经过染色体核型分析,常规的取样方法有羊水穿刺、脐带血穿刺或绒毛取样等,这些有创检查可能存在流产、出血、宫内感染或胎儿损伤等危险,无法作为常规批量检查方式^[8]。目前,孕妇血清标志物筛查越来越得到广泛认可和接受^[9,10]。

但是,如何找到有代表意义、操作检测方便、价格低廉的标志物,成为 DS 产前普及筛查研究的新热点。

抑制素 A 是一种二聚体的糖蛋白,其妊娠期主要来源于胎盘的合体滋养层,抑制素 A 在孕早期开始上升,10~12 周达到高峰并逐渐下降,中孕期呈现平稳的高曲线,即孕 15~25 周左右浓度基本保持不变。Hsu 等^[11]发现 DS 患儿母体血清中抑制素 A 含量明显比正常孕妇高,可能是该遗传疾病筛查的一个新指标。本研究结果显示,相比胎儿正常孕妇组,DS 孕妇的血清抑制素 A 水平显著升高(1.13 ± 0.47 MoM vs 2.49 ± 1.51 MoM, $P < 0.05$),中位 MoM 分别为 1.00 MoM 和 2.18 MoM,描记曲线整体明显右移(图 1B),提示抑制素 A 在两组人群中具有较佳的区分性能。Haddow 等^[12]认为,抑制素 A 同 β -hCG 间有十分密切的关系,笔者研究结果也显示,抑制素 A 与 β -hCG 间呈正相关,相关系数为 0.34,相关性有统计学意义($P < 0.05$),而与传统三联 DS 筛查中的另外两个标志物 AFP 和 uE_3 之间相关性差异无统计学意义($P > 0.05$)。这可能因为抑制素 A 和 β -hCG 都来自胚盘的合体滋养层,且抑制素 A 可反馈调控胎盘局部调节轴中的 GnRH 和 β -hCG 等激素的释放,从而影响胚胎生长发育。

国内外研究显示^[9,10,13],抑制素 A 运用于 DS 筛查体现明显的优势,可大大提高疾病的检出率降低假阳性率,从而减少盲目的侵入性检查。本研究发现,在相同的假阳性率下,抑制素 A 的检出率明显高于 AFP、 uE_3 ,与之前认为含金量最高的 β -hCG 相当;传统三联筛查与联合抑制素 A 后的四联法筛查的 ROC 曲线下面积(ROC-AUC)分别为 0.93 和 0.95;在 5% 假阳性率时,三联法和四联法的诊断敏感度分别为 71% 和 78%(图 2),两种方案筛查效能差异具有统计学意义($P < 0.05$)。由此可见,抑制素 A 单变量在孕中期 DS 筛查中有很好的检测性能,且四联法筛查相比传统的三联法筛查具有更高的特异性和敏感度,是更为合适的孕中期 DS 筛查方案。

综上所述,抑制素 A 是孕中期 DS 筛查的最佳血清标志物之一,联合 AFP、 β -hCG 和 uE_3 后的四联法具有更好的检测性能,建议推广入临床常规使用。但是由于在妊娠 10 周左右开始上升,对孕早期筛查意义不大;孕期母亲患糖尿病、吸烟以及胚胎个数差异可能都会对抑制素 A 水平产生影响^[14]。本研究收集的 DS 病例样本数量有限,数据结果可能存在一定的局限性,要更准确地分析抑制素 A 在我国人群中

的特点,仍需要开展更大规模的临床研究。

参考文献

- Hernandez - Gonzalez S, Ballestin R, Lopez - Hidalgo R, *et al.* Altered distribution of hippocampal interneurons in the murine Down syndrome model Ts65Dn[J]. *Neurochem Res*, 2015, 40(1):151 - 164
- Dreux S, Nguyen C, Czerkiewicz I, *et al.* Down syndrome maternal serum marker screening after 18 weeks of gestation; a countrywide study[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2013, 208(5):397 e391 - 395
- Erickson JA, Ashwood ER, Gin CA. Evaluation of a dimeric inhibin - A assay for assessing fetal Down syndrome; establishment, comparison, and monitoring of median concentrations for normal pregnancies[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2004, 128(4):415 - 420
- Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, *et al.* SURUSS in perspective[J]. *BJOG*, 2004, 111(6):521 - 531
- Canick JA, Lambert - Messerlian GM, Palomaki G E, *et al.* Comparison of serum markers in first - trimester down syndrome screening[J]. *Obstet Gynecol*, 2006, 108(5):1192 - 1199
- Royston P, Thompson SG. Model - based screening by risk with application to Down's syndrome[J]. *Stat Med*, 1992, 11(2):257 - 268
- Wan X, Wen J, Song X, *et al.* The analysis of second - trimester triple screening for Down syndrome in Chinese normal singleton pregnancies[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2012, 72(8):642 - 647
- Verma IC, Lall M, Dua Puri R. Down syndrome in India - - diagnosis, screening, and prenatal diagnosis[J]. *Clin Lab Med*, 2012, 32(2):231 - 248
- Liu YH, Li L F, Wu YM. Analysis of Down syndrome screening by maternal serum detection in mid - pregnancy[J]. *Nanfang Yike Daxue Xuebao*, 2010, 30(3):532 - 534, 537
- Palomaki GE, Eklund EE, Neveux LM, *et al.* Evaluating first trimester maternal serum screening combinations for Down syndrome suitable for use with reflexive secondary screening via sequencing of cell free DNA: high detection with low rates of invasive procedures[J]. *Prenat Diagn*, 2015, 35(8):789 - 796
- Hsu JJ, Chiang CH, Hsieh CC, *et al.* Elevated second - trimester maternal serum inhibin A levels in Asian pregnancies with fetal down syndrome and other chromosomal abnormalities[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2003, 18(2):105 - 110
- Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, *et al.* Second trimester screening for Down's syndrome using maternal serum dimeric inhibin A[J]. *J Med Screen*, 1998, 5(3):115 - 119
- Ramos - Corpas D, Jand Santiago JC. Combined test + inhibin A at week 13 in contingent sequential testing: an interesting alternative for first - trimester prenatal screening for Down syndrome[J]. *Prenat Diagn*, 2008, 28(9):833 - 838
- Huttl W, Bestwick Jand Wald N. Effect of smoking status on inhibin - A in second - trimester prenatal screening for Down syndrome[J]. *Prenat Diagn*, 2014, 34(4):406 - 407

(收稿日期:2015 - 10 - 27)

(修回日期:2015 - 11 - 09)