

Inhibin-A 及其在中孕期唐氏综合征筛查中的应用

满婷婷 综述 廖灿* 审阅

(广州市妇女儿童医疗中心 产前诊断中心, 广东 广州 510623)

【摘要】 唐氏综合征,也称先天愚型或 21-三体综合征,是最常见的常染色体疾病之一,在新生儿中的发病率为 1/600~1/800。该病以患儿智力低下、生活不能自理为突出特点。由于唐氏综合征是由于遗传物质的改变所致,因此对此类患儿没有任何有效的治疗方法。因此,为防止此类患儿出生而对其进行产前筛查是解决这一问题的根本措施。迄今为止,可采用胎儿生物测量、母体血清标志物检测在妊娠早期、中期对该病进行筛查。抑制素 A 是近年来新发现的一种标志物,它的加入可进一步提高唐氏综合征的检出率。以下将系统介绍抑制素 A 的结构、孕期血清浓度特点和影响因素、测量方法及其在孕中期唐氏筛查中的应用。

【关键词】 抑制素 A;唐氏综合征;孕中期;产前筛查

唐氏综合征,也称先天愚型或 21-三体综合征,是一种最常见的常染色体疾病,在新生儿中的发病率为 1/600~1/800,随母亲年龄的增大而逐渐增高。唐氏综合征患儿以智力低下、生长发育迟缓、异常头面部特征为主要临床表现,智力发育不全是本病最突出的症状。该病患者长大后生活不能自理,且至今尚无有效的治疗方法,惟一可行的措施是进行唐氏综合征的产前筛查以确定高风险人群,并对其做进一步的产前诊断降低该病患儿的出生率。

目前,临床上主要通过母体血清标志物检测和胎儿超声检查的方法,进行唐氏综合征的产前筛查,以降低唐氏患儿的出生率。现已广泛使用的血清标志物包括 AFP(甲胎蛋白)、PAPP-A(妊娠相关蛋白-A)、HCG(人绒毛膜促性腺激素)、uE3(游离雌三醇)、Inhibin-A(抑制素 A)。超声测量的指标主要有胎儿颈透明层厚度(Nuchal Translucence, NT)、鼻骨。孕中期的唐氏筛查以母体血清标志物检测为主,有 AFP、 β -HCG、uE3 组成的“三联筛查实验”和包含 InhibinA 在内的“四联筛查实验”。在这些血清标志物中,抑制素 A 是近年来在母体血清中发现的可用于唐氏综合征产前筛查的标志物。有研究报道将其添加到现有的孕中期唐氏筛查项目

中,可将唐氏综合征的检出率提高 6%~20%^[1-5]。

1 抑制素 A 概述

1.1 抑制素 A 的结构特征、来源及分布 抑制素是腺体合成分泌,由 α 亚单位和 β 亚单位组成的异二聚体糖蛋白。它属于 β -转化生长因子超家族中的一员。通过降低卵泡刺激素基因的转录和下调促性腺激素释放激素受体,以旁分泌、自分泌的形式发挥局部作用,抑制腺垂体前叶基础性与受促性腺激素释放激素调节的 FSH 合成、分泌,同时对性腺类固醇的产生具有局部调节作用^[6-8]。在外周血液循环中,抑制素有 32 kDa 二聚体、58-73 kDa 大二聚体、大的游离 α 亚单位前体及游离的处理后 α 亚单位多种存在形式^[9]。其中,32 kDa 的二聚体为抑制素的成熟形式,主要包括抑制素 A 和抑制素 B。两者均有 α 亚单位,其区别在于 β 亚单位形式不同,分别 β A 亚单位和 β B 亚单位。二聚体抑制素 B 是男性血液循环中抑制素的主要存在形式,而抑制素 A 主要出现在妊娠期间的母体血清中,并有前体、成熟、处理后多种分子重量形式。整个妊娠阶段,母体血清中以分子重量为 30~36 K 的成熟抑制素 A 为主。胎盘中存在相对较多的低分子量(<30 K)抑制素 A;至妊娠晚期,其含量将进一步增加:从早孕期的 0.3% 升高到晚孕期的 6%^[10,11]。

* 通讯作者:廖灿. E-mail: canliao@hotmail.com.

男、女性抑制素分别来源于睾丸 Sertoli 细胞和卵巢颗粒细胞,黄体是月经周期的黄体期和妊娠早期抑制素的重要来源。妊娠期间,由胎盘分泌大量的抑制素,尤其在孕晚期外周循环中所检测到的抑制素绝大部分是胎盘来源^[12,13]。胎盘合体滋养细胞通过表达抑制素 α 、 β A 亚单位 mRNA 和蛋白质,在妊娠的不同时期产生具有免疫活性的抑制素^[14]。除了存在于母体外周血,抑制素还可出现于胚胎、胎盘和胎膜中,它在这些组织中可能发挥着控制各种内分泌激素在胎儿、胎盘生长方面的作用。但不同抑制素形式在组织中的分布不同:通过羊膜腔穿刺术抽取得到的羊水中抑制素 A 的浓度较高;胎儿血清中,只可在男性胎儿中检测到抑制素 B,男性或是女性胎儿中均检测不到抑制素 A;母体血清中,抑制素 A 有较高的水平,而抑制素 B 的水平很低,甚至检测不到^[15,16];非妊娠期间的母体血清中检测不到抑制素 A。

妊娠期间,母体血清中抑制素 A 的水平随孕周的不同而有所波动。其浓度从妊娠最初几周的低水平开始上升,晚期黄体至受精卵植入一周内显著升高,足月时达到妊娠开始时的许多倍。抑制素 A 水平的波动呈现双峰:其浓度从妊娠开始上升至第 10 周达到高峰而后下降,在孕第 15~25 周处于相对稳定的状态,孕 25 周后再次上升至足月达到另一高峰^[17]。

1.2 抑制素 A 与其他血清标志物的相关性 妊娠期间母体血清中 HCG 和抑制素 A 均主要来源于胎盘合体滋养层细胞,而且循环中存在的 HCG 在一定程度上可以刺激抑制素 A 的产生,从而使其在血清中的分布浓度与 HCG 有一定的相关性,尤其与 intact-HCG 的相关性最为明显^[3,18-21]。Yung Hang Lam 等^[22]也报道了在正常妊娠者和唐氏综合征妊娠者,血清中抑制素 A 浓度与 HCG 浓度均具有相关性。

鉴于抑制素 A 与 HCG,尤其与 intact-HCG 之间密切相关性的特点,多个研究^[1-4,23]证实,在正常妊娠者和唐氏综合征妊娠者中,母体血清中抑制素 A 与 AFP、uE3 之间没有相关性,不影响抑制素 A 用于唐氏筛查的价值。

1.3 抑制素 A 的检测 自发现抑制素 A 可以作为妊娠中期唐氏综合征筛查的标志物以来,不断有研究者将其测量值纳入唐氏风险计算的分析因素。在早期的关于抑制素 A 与唐氏综合征相关性研究中,抑制素 A 的测量采用如 Medgenix assay 等非特异性分析方法^[24-26]。因为这些方法不能区分血清中抑制素的多种存在形式,限制了抑制素 A 在唐氏综合征筛查中的应用,故而产生了以下抑制素 A 的特异性测量方法。

1.3.1 Serotec 与 Diagnostic Systems Laboratories (DSL)法 两者采用针对抑制素 α 、 β A 亚单位的特异性单克隆抗体进行抑制素 A 的双位点酶联免疫吸附分析(ELISA)。Serotec 在测量过程中需用十二烷基硫酸钠(SDS)溶液和过氧化物对血清样本进行预处理,以氧化蛋氨酸残基增加抗原抗体间的亲和力,提高抑制素 A 测量的敏感性。DSL 是一种简化的测量方法,省略了用 SDS 溶液处理样本的步骤,且过氧化物预处理直接在微量滴定孔上进行,使样本分析的时间缩短。2 种方法所得抑制素 A 值用于孕中期“四联筛查实验”,在 5% 假阳性率下,其唐氏综合征的检出率分别为 75%、79%^[18]。Serotec 和 DSL 这 2 种测量方法均为手工进行,难以完成抑制素 A 的大批量测量。为了提高抑制素 A 的测量效率,由 Beckman Coulter 公司研发了以下 2 种新的测量方法。

1.3.2 Access 与 UniCel DxI 800 system 法 两者均为自动化抑制素 A 测量方法,使用 Access 2 Immunoassay System、UniCel DxI 800 system 仪器自动完成。Access 测量过程中使用的特异性单克隆抗体与 DSL 分析法相同,但在血清样本处理、孵育、洗脱及检测系统方面有所改变。UniCel DxI 800 system 是最新的一种抑制素 A 自动化测量方法,其整个操作过程与 Access 法相似,特点在于测量效率更快。两者与 DSL 方法相比,具有更好的精确性、更快的周转时间以及可进行抑制素 A 成批处理和随机存取的特点^[27,28]。

1.4 孕期抑制素 A 浓度的影响因素

1.4.1 孕周 根据孕期母体血清中抑制素 A 的生理性波动,不同孕周母体血清样本中抑制素 A 的测

量值水平存有差异。孕中期,正常妊娠者血清中抑制素 A 的浓度水平与相应的孕周呈现 U-型模式^[1,29]。从模型上可以看出,母体血清中抑制素 A 的水平从孕第 14 周开始下降至第 17 周,达到孕中期的最低浓度值,之后再次上升至第 22 周。在孕 15~20 周(U 模型的底部),抑制素 A 的浓度差别很小,处于相对稳定的水平。

1.4.2 母亲体重 从获得的测量数据来看,血清中抑制素 A 的水平受到母亲体重的影响。研究发现^[3,20,22],母亲孕期体重与血清中抑制素 A 的水平表现为负相关的关系。其原因可能为随着母亲体重的增加,标志物在循环中的分布容积增加而产生稀释作用,使得测量浓度降低。针对这一现象,在计算唐氏风险时有必要对所得到的抑制素 A 浓度值进行母亲体重校正。但有学者^[1]认为进行体重调整对抑制素 A 浓度 MOM 值的分布及其筛查效能的影响甚小。

1.4.3 吸烟 有研究报道^[31],妊娠期间母亲吸烟会影响血清中标志物 AFP、HCG 的水平及唐氏筛查的性能。据此,Renier MA 等^[32]进行了吸烟者与非吸烟者血清中抑制素 A 水平的比较,发现吸烟者的抑制素 A 水平升高了 1.5 倍,认为有必要把吸烟作为一个校正因素。在随后的研究中,有学者^[33]更详细地探讨了吸烟与血清抑制素 A 浓度之间的关系。与非吸烟者相比,吸烟者血清中抑制素 A 值的中位数高出 1.5 倍。但在该研究中没有发现吸烟量的多少与抑制素 A 水平升高的程度存在某种剂量-反应关系。关于母体吸烟导致血清标志物水平改变的机制,推测可能是母亲吸烟使胎盘的形态学发生改变,从而扰乱了抑制素 A 的合成。

1.4.4 母亲糖尿病 在妊娠中期的较早阶段,妊娠伴有胰岛素依赖性糖尿病母体血清中 AFP、HCG 水平明显低于妊娠不伴糖尿病者。Wald NJ 等^[34,35]报道,相比无糖尿病者,抑制素 A 在胰岛素依赖性糖尿病者的水平降低了约 10%。与 Wald NJ 的报道不同,Wallace EM 等^[30]所得的数据表明,在没有对抑制素 A 值进行母亲体重校正时,胰岛素依赖性糖尿病者血清中抑制素 A 水平与非糖尿病者之间没有明显差别;仅当用母亲体重进行校

正后,前者的抑制素 A 水平明显高于后者。Wallace EM 等认为,抑制素 A 升高的原因可能与高血糖有关,而与糖尿病继发的循环中胰岛素改变和(或)母体或者胎儿循环中胰岛素样生长因子水平改变无关。因为没有胰岛素、胰岛素样生长因子对滋养层细胞分泌免疫活性的抑制素有任何作用的依据。然而,母亲患胰岛素依赖性糖尿病对胎儿唐氏综合征的风险并无影响^[36]。

1.4.5 胎儿性别 针对胎儿性别是否对母体血清中抑制素 A 浓度存在影响,Yung HangLam 等^[37]做了有关胎儿性别对母体血清中抑制素 A 水平影响的研究。Yung HangLam 等发现胎儿正常时,孕男性胎儿的母体中抑制素 A 的 MOM 值明显低于孕女性胎儿者;而在唐氏综合征妊娠者,胎儿性别差异对母体血清中抑制素 A 的浓度没有影响。孕正常女性胎儿的母亲,其增高的抑制素 A 浓度会使胎儿唐氏综合征筛查的假阳性率升高 2.3 倍,而唐氏综合征妊娠者的筛查检出率没有明显的影响。所以,当抑制素 A 作为唐氏筛查标志物时,对其测量值进行胎儿性别的调整可以避免正常女性胎儿的母亲出现过高的假阳性率。这与女性胎儿中抑制素 A 和 HCG 两种标志物的水平均升高,进一步增大假阳性率有关。

1.4.6 受孕方式 不同方式下的妊娠由于受到内在或外来因素的影响,母体血清中激素的水平存在差异^[38,39],从而影响唐氏综合征的筛查性能。Wald NJ 等^[40]做了抑制素 A 在不同妊娠方式母体血清中水平的研究,报道了用特异性分析方法测量体外受精后单胎妊娠者中抑制素 A 的水平。较自然受孕者相比,其中位数降低了 11%,但并无统计学意义。在后来 Maymon R^[41]的报道中,辅助生殖技术下单胎妊娠者的母体血清中抑制素水平高于自然单胎妊娠者,并有显著的统计学意义;而在双胎母体血清中,抑制素水平的差异没有统计学意义。据此,将抑制素 A 用于辅助生殖技术下单胎妊娠的唐氏筛查时,要考虑到因采用的辅助生殖措施所导致的抑制素 A 水平升高。对于抑制素在辅助生殖技术下单胎妊娠母体血清中的水平有所升高的原因,可能与辅助生殖技术使用了外源性的激素或大量与黄体相

关的胎盘外产物有关^[38]。关于不同辅助生殖技术类型及同一类型不同的药物等对血清中抑制素 A 的影响,目前还没有具体的报道。

1.4.7 胎儿数目 胎儿-胎盘单位作为妊娠时母体血清中抑制素 A 的主要来源,胎儿数目对抑制素 A 浓度存在影响。有研究报道^[42],在胎儿正常的双胎妊娠者,母体血清中抑制素 A 浓度的中位数几乎是单胎妊娠者的 2 倍,且其抑制素 A 与 intact-HCG、f-βHCG 之间的相关系数均高于单胎妊娠者。针对胎儿数目对抑制素 A 水平的影响,要使该标志物适用于单、双胎妊娠,甚至双胎以上多胎妊娠者的唐氏综合征产前筛查,有必要对这种影响进行评估。而关于单卵双胎与双卵双胎之间抑制素 A 水平是否存在差别,目前还没有这方面的报道。

1.4.8 种族 不同种族人群间因遗传上的差异,在生理的各个方面有所不同。研究发现^[43],不同种族人群间,尤其在白种人与黑种人,唐氏筛查血清标志物 AFP、HCG、inhibin-A 的水平存在不能单用体重差异解释的统计学差别。Yung Hang Lam^[22]报道的亚洲人群中唐氏综合征妊娠者抑制素 A 水平,明显低于 Aitken 等^[2]、Wallace EM 等^[19]、Hadow JE 等^[23]、Renier MA 等^[32]所报道的西方高加索人群唐氏综合征抑制素 A 水平,仅有 D'Antona D^[44]报道所测抑制素 A 值低于亚洲人群。针对种族差异对标志物水平的影响,Watt HC 等^[40]进行了种族和母亲体重的校正,得到的检出率和假阳性率与校正前相差不到 1%。可见,进行标志物种族因素的校正对唐氏综合征筛查性能的提高影响不大。

在妊娠中期影响 AFP、HCG、uE3 浓度的阴道流血、促排卵、孕次和产次增加等因素,对血清中抑制素 A 的浓度没有影响^[32]。

2 抑制素 A 在唐氏综合征筛查中的应用

1987 年 Cuckle 等首次发表了用 AFP 和母亲年龄进行唐氏综合征筛查的结果,随后人们评估了许多其他妊娠相关的母体血清标志物以期用于唐氏综合征的筛查。HCG、uE3 是相继建立的血清标志物,它们在唐氏综合征妊娠者血清中的浓度分别有所上升和降低。AFP、HCG 各自结合母亲年龄进行

唐氏筛查的检出率分别为 33%、41%~56%^[2,20]。将 AFP、HCG、uE3 这 3 种标志物结合母亲年龄是常规用于妊娠中期唐氏综合征风险计算的筛查项目,即“三联筛查实验”。在 5% 的假阳性率下,依据末次月经推算孕龄,其唐氏综合征的检查率为 60%~66%,若根据 B 超测量胎儿双顶径推算孕龄,检出率可提高 5% 左右^[23,32]。

与唐氏综合征的单因素筛查相比,应用“三联筛查实验”的检出率虽明显提高,但仍然有近 30%~40% 的唐氏胎儿不能检测出。因此,为了进一步改善妊娠中期唐氏综合征筛查的性能,有必要寻求另一个与唐氏综合征密切相关,且与现有的筛查项目相对独立的血清标志物。抑制素 A 就是具备以上特点的一种标志物^[1,3-5,19,20,23]。多个研究得出,唐氏综合征妊娠者母体血清中抑制素 A 的水平明显升高,相当于正常妊娠者的 2 倍左右^[1,2,4,23,32]。而且,抑制素 A 与现有的血清筛查标志物 AFP、E3 没有明显的相关性^[1-4,23]。此外,抑制素 A 的水平在妊娠 15~20 周间随孕周的增大,其浓度波动较小,处于相对稳定的状态^[1,2,20,21],从而能够稳定可靠地进行唐氏风险的估计,这更增加了抑制素 A 用于唐氏筛查的优势。基于抑制素 A 的以上特点,能够且有必要将其作为一种母体血清标志物用于妊娠中期唐氏综合征的产前筛查。

20 世纪 90 年代,国外已经将抑制素 A 作为一种新的血清标志物用于唐氏综合征的筛查进行了大量的研究,尤其以妊娠中期筛查的研究最为广泛。从已发表的众多研究^[1,2,5,19-23]可以看出,二聚体抑制素 A 作为孕中期唐氏综合征筛查标志物所具有的临床应用价值。进行妊娠中期唐氏筛查时,5% 假阳性率下,单独使用抑制素 A 做唐氏综合征的单因素分析,检出率为 30%~50%^[2-4,20,23],仅 Wallace 等^[19]报道了在 5.3% 假阳性率下的检查率高达 62%;抑制素 A 结合母亲年龄作为唐氏筛查项目,其唐氏检出率为 44%~55%^[1,2,20,23]。抑制素 A 与 AFP、HCG、uE3 中任何一种或两种结合用于孕中期的唐氏综合征筛查,其检出率均明显增加^[1,23];将抑制素 A 代替三联筛查实验中的 uE3,检出率可从 61.5% 提高到 66.7%^[32];而由 AFP、β-HCG、uE3

组成的“三联筛查实验”与包含抑制素 A 在内的“四联筛查实验”相比,抑制素 A 的加入可将唐氏综合征的检出率由 66% 提高到 80% 左右^[1,2,18,27]。Wald NJ^[45] 近年报道了 7% 假阳性率时四联筛查的唐氏检查率为 81%。

在不同的研究中,母体血清中抑制素 A 的测量值及其唐氏综合征的检出率存在差别。Van Lith 等、Cuckle HS 等采用非特异性测量方法得出唐氏妊娠者血清中抑制素 A 浓度中位数 MOM 为 1.3;在 Canick JA^[2]、Aitken DA^[19]、Wallace EM^[21]、Renier MA^[23]、Haddow JE^[32] 5 个采用特异性测量方法的研究中,唐氏综合征妊娠者的抑制素 A 浓度 MOM 值分别为 1.88、2.06、2.6、2.3、2.1。相比非特异性方法,所测得的抑制素 A 浓度在唐氏综合征妊娠者较高,而且在唐氏胎儿妊娠者和正常妊娠者的浓度分布范围有所减小。由此可见,运用特异性测量方法下的抑制素 A 与唐氏综合征胎儿之间的相关性更加明显。而二聚体抑制素 A 的加入,使妊娠中期唐氏筛查的检出率较原来有不同程度的提高。Aitken DA^[2]、Spencer K^[20]、Haddow JE^[23] 在他们的研究中报道了“四联唐氏筛查”的检出率分别为 75%、68%、75%。

关于抑制素 A 用于妊娠中期唐氏筛查的效能,早期 Wald NJ^[1]、Haddow JE^[23] 报道了 5% 假阳性率时四联筛查的检出率分别为 79%、75%,且在检出率为 70%、孕龄据超声检查确定时,四联实验的假阳性率可分别由三联筛查时的 6.1%、6.5% 降低到 2.9%、3.4% 以下。随后 Wald NJ 在更大规模的人群中进行了四联实验的评估,并得出了四联实验是中孕期唐氏筛查最佳选择的结论^[45]。Benn PA 等^[46] 对 23 000 余单胎妊娠者进行妊娠中期唐氏综合征“四联筛查实验”研究中,采用特异性分析方法测得在胎儿为唐氏综合征的母体血清中抑制素 A 值为 1.97MOM。不进行从筛查孕周到足月时间段发生胎儿流产的校正,“四联筛查实验”的总灵敏度为 86.7%;对筛查阳性和筛查阴性的人群进行胎儿流产校正后,灵敏度为 85.8%,这与根据模型得到的 83.3% 期望值没有显著性差别。文中就“三联实验”和“四联实验”的理论筛查效能做了比较,其灵敏

度、假阳性率分别为 79.3%、10.4% 和 83.3%、9.9%。可见,“四联筛查”比“三联筛查”有更高的检出率及更低的假阳性率。Benn PA 等认为,相对于“三联筛查实验”,使用“四联筛查实验”得到的风险值具有更好的鉴别意义,且能更有效地利用羊膜腔穿刺术。2004 年的美国病理学家学会(CAP) 调查数据显示,有 40% 的实验室(83/209)正测量抑制素 A,由此推测相当于有超过 40% 妊娠妇女进行的包括抑制素 A 在内的血清筛查是她们孕期检查的一部分。

然而,国内对抑制素 A 与胎儿唐氏综合征妊娠相关性的研究还很少。目前仅有史纪芳^[48]、SW Steven Shaw^[47,49] 对母体血浆中抑制素 A 的含量在 21 三倍体早期妊娠中的变化、妊娠中晚期孕妇血清抑制素 A 的水平及其与胎儿非整倍体的相关性、用于中孕期唐氏筛查的性能做了初步的探究,建立了各孕周孕妇血清抑制素 A 的正常值,报道 4.4% 假阳性率时的四联筛查检出率为 81.8%。但抑制素 A 在妊娠中期唐氏综合征产前筛查还没有得到广泛的应用。至今,国内对孕中期唐氏综合征胎儿的筛查,仍然采用“二联”(AFP 和 β -HCG/tHCG)或“三联”(AFP、uE3 和 β -HCG/tHCG)筛查实验,仅少数产前诊断中心把抑制素 A 作为孕中期唐氏筛查的血清标志物,有关抑制素 A 用于孕中期唐氏综合征筛查效率方面缺乏具体而详细的报道。

3 总结与展望

根据多年来国外对抑制素 A 及其在孕中期唐氏综合征产前筛查中应用的研究,总结得出以下几点:

3.1 针对抑制素 A 与 HCG 间的相关性会降低将抑制素 A 加入到现有的 HCG、AFP、uE3 唐氏筛查项目中的价值,可用 β -HCG 代替 HCG 用于筛选实验。经实验证明,在唐氏筛查项目中用 β -HCG 代替 HCG,唐氏筛查实验的性能不变或稍有所降低^[23]。

3.2 进行妊娠中期唐氏综合征筛查时,孕周的推算依据对唐氏检出率和假阳性率的高低有一定的影响。在进行唐氏四联筛查时,用胎儿超声生物测量

(双顶径)推算孕周,唐氏检出率可稍高于用末次月经推算,而假阳性率低于后者。

3.3 妊娠期间,母体血清中抑制素 A 的浓度受到母亲体重、吸烟、胰岛素依赖性糖尿病、孕周、种族、胎儿性别等多种因素的影响。当抑制素 A 作为标志物用于唐氏筛查时,需考虑有无这些影响因素,并对测量结果进行适当的校正。

3.4 由于研究人群、采用的风险临界值、标志物截断点、校正标准等不同,使得抑制素 A 用于孕中期唐氏筛查的结果存在差异。但将抑制素 A 加入现有的筛查项目可以提高唐氏综合征的检出率是一致的。

基于抑制素 A 作为血清标志物可以明显提高妊娠中期唐氏综合征的检出率,其血清浓度较少受到孕周估算准确度影响及采集血清后 7 日内浓度稳定^[50]等特点,结合我国人群基数大、筛查对象多为妊娠中期孕妇及早孕期唐氏筛查质量控制不佳等情况,抑制素 A 用于我国人群孕中期唐氏综合征的筛查具有很大的可行性,可作为部分地区现阶段的主要筛查方法。随着国内加大对抑制素 A 用于唐氏筛查的研究,孕中期“四联筛查”实验的应用会逐步得到推广,届时我国唐氏综合征的检出率将会达到一个新的水平。但具有更高检出率、可较早确定产前诊断人群、减少终止妊娠相关风险的早孕期筛查妊娠是唐氏产前筛查的最好策略。

参 考 文 献

- [1] Wald NJ, Densem JW, George L, et al. Prenatal screening for Down's syndrome using inhibin-A as a serum marker[J]. *Prenat Diagn*, 1996,16:143-153.
- [2] Aitken DA, Wallace EM, Crossley JA, et al. Dimeric inhibin A as a marker for Down's syndrome in early pregnancy[J]. *N Engl J Med*, 1996,334:1231-1236.
- [3] Cuckle HS, Holding S, Jones R, et al. Combining inhibin A with existing second-trimester markers in maternal serum screening for Down's syndrome[J]. *Prenat Diagn*, 1996, 16: 1095-1100.
- [4] Wald NJ, Densem JW. Inhibin-A in Down's syndrome pregnancies: revised estimate of standard deviation [J]. *Prenat Diagn*, 1997,17:285-290.
- [5] Wenstrom KD, Owen J, Chu DC, et al. Elevated second-trimester dimeric inhibin A levels identify Down syndrome pregnancies[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1997,177:992-996.
- [6] de Kretser DM, Robertson DM. The isolation and physiology of inhibin and related proteins[J]. *Biol Reprod*, 1989,40:33-47.
- [7] Childs GV, Miller BT, Miller WL, et al. Differential effects of Endocrinology inhibin on gonadotropin stores and gonadotropin-releasing hormone binding to pituitary cells from cycling female rats[J]. *Endocrinology*, 1997,138:1577-1584.
- [8] Ying, SY. Inhibins, activins and follistatins: gonadal proteins modulating the secretion of folliclestimulating hormone[J]. *Endocr Rev*, 1988,9: 267-293.
- [9] Robertson DM, Sullivan J, Watson, et al. Inhibin forms in human plasma[J]. *J Endocrinol*, 1995,144:261-269.
- [10] Thirunavukarasu P, Robertson DM, Dolea A, et al. Placental, Maternal Serum and Amniotic Fluid Molecular Weight Forms of Inhibin A and Pro-C[J]. *Placenta*, 2003,24: 370-377.
- [11] Thirunavukarasu P, Stephenson T, Forray J, et al. Changes in molecular weights forms of inhibin A and pro-alpha C in maternal serum during human pregnancy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86:5794-5804.
- [12] McLachlan RI, Healy DL, Lutjen PJ, et al. The maternal ovary is not the source of circulating inhibin levels during human pregnancy[J]. *Clin. Endocrinol*, 1987,27:663-668.
- [13] Muttukrishna S, George L, Fowler PA, et al. Measurement of serum concentrations of inhibin-A (alpha-beta A dimer) during human pregnancy[J]. *J Clin Endocrinol*, 1995, 42: 391-397.
- [14] Muttukrishna S, Child TJ, Groome NP, et al. Source of circulating levels of inhibin A, pro alpha C-containing inhibins and activin A in early pregnancy[J]. *Human Reproduction*, 1997,12: 1089-1093.
- [15] Wallace EM, Riley Sc, Crossley JA, et al. Dimeric Inhibins in Amniotic Fluid, Maternal Serum, and Fetal Serum in Human Pregnancy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82: 218-222.
- [16] Riley SC, Rosemary Leask, Claire Balfour, et al. Production of inhibin forms by the fetal membrane, decidua, placenta and fetus at parturition[J]. *Human Reproduction*, 2000,15: 578-583.
- [17] William L. Ledger. Measurement of inhibin A and activin A in pregnancy-possible diagnostic applications[J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2001, 180:117-121.

- [18] Knight GJ, Palomaki GE, Neveux LM, et al. Clinical validation of a new dimeric inhibin-A assay suitable for second trimester Down's syndrome screening[J]. *J Med Screen*, 2001,8:2-7.
- [19] Wallace EM, Swanston IA, McNeilly AS, et al. Second trimester screening for Down's syndrome using maternal serum dimeric inhibin A[J]. *Clin Endocrinol*, 1996, 44: 17-21.
- [20] Spencer K, Wallace EM, Ritoe S. Second trimester dimeric inhibin A in Down's syndrome screening[J]. *Prenat Diagn*, 1996,16:1101-1110.
- [21] Canick JA, Lambert-Messerlian GE. Maternal serum dimeric inhibin is elevated in Down syndrome pregnancy[J]. *Am J Hum Genet*, 1994,55(Suppl):A9. abstract.
- [22] Yung Hang Lam, Mary Hoi Yin Tang. Second-trimester maternal serum Inhibin-A screening for Fetal Down Syndrome in Asian Women[J]. *Prenat Diagn*, 1999,19: 463-467.
- [23] 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*, 1998,5:115-119.
- [24] Van Lith JM, Pratt JJ, Beekhuis JR, et al. Second trimester maternal serum immunoreactive inhibin as a marker for fetal Down's syndrome[J]. *Prenat Diagn*, 1992,12:801-806.
- [25] Spencer K, Wood PJ, Antony FW. Elevated levels of maternal serum inhibin immunoreactivity in second trimester pregnancies affected by Down's syndrome[J]. *Ann Clin Biochem*, 1993,30:219-220.
- [26] Cuckle HS, Holding S, Jones R. Maternal serum inhibin levels in second-trimester Down's syndrome pregnancies[J]. *Prenat Diagn*, 1994,14:387-390.
- [27] Lambert-Messerlian GE, Palomaki GE, Canick JA. Inhibin A measurement using an automated assay platform[J]. *Prenat Diagn*, 2008,28: 399-403.
- [28] Jeong Hoon Lee, Yongjung Park, Borum Suh, et al. Performance Characteristics of the UniCel DxI 800 Immunoassay for the Maternal Serum Quadruple Test, Including Median Values for Each Week of Gestation, in Korean Women[J]. *Clinical Chemistry*, 2010,30:126-132.
- [29] Watt HC, Wald NJ, Huttly WJ. The pattern of maternal serum inhibin-A concentrations in the second trimester of pregnancy[J]. *Prenat Diagn*, 1998,18:846-848.
- [30] Wallace EM, Crossley JA, Ritoe SC, et al. Maternal serum inhibin-A in pregnancies complicated by insulin dependent diabetes mellitus[J]. *Br J Obstet Gynaecol*, 1997, 104: 946-948.
- [31] Spencer K. The influence of smoking on maternal serum AFP and free beta hCG levels and the impact on screening for Down syndrome[J]. *Prenat. Diagn*, 1998,18: 225-234.
- [32] Renier MA, Annie Vereecken, Erik Van Herck, et al. Second trimester maternal dimeric inhibin-A in the multiple-marker screening test for Down's syndrome[J]. *Human Reproduction*, 1998,13:744-748.
- [33] Ferriman EL, Sehmi IK, Jones R, et al. The effect of smoking in pregnancy on maternal serum inhibin A levels[J]. *Prenat Diagn*, 1999,19: 372-374.
- [34] Wald NJ, Watt HC, George L. Maternal serum inhibin-A in pregnancies with insulin-dependent diabetes mellitus: implications for screening for Down's syndrome[J]. *Prenat Diagn*, 1996,16: 923-926.
- [35] Wayne Huttly, Alicja Rudnicka, Wald NJ. Second-trimester prenatal screening markers for Down syndrome in women with insulin-dependent diabetes mellitus[J]. *Prenat Diagn*, 2004,24: 804-807.
- [36] Martinez-Frias ML, Rodrigues-Pinilla E, Bermejo E, et al. Epidemiological evidence that maternal diabetes does not appear to increase the risk for Down's syndrome[J]. *Am J Med Genet*, 2002,112: 335-337.
- [37] Yung Hang Lam, Mary Hoi Yin Tang. The effect of fetal gender on second-trimester maternal serum inhibin-A concentration[J]. *Prenat Diagn*, 2001,21: 662-664.
- [38] Ribbert LS, Kornman LH, DeWolf BT, et al. Maternal serum screening for fetal Down syndrome in IVF pregnancies[J]. *Prenat Diagn*, 1996,16:35-38.
- [39] Barkai G, Goldman B, Ries L, et al. Down syndrome screening marker levels following assisted reproduction[J]. *Prenat Diagn*, 1996,16:1111-1114.
- [40] Wald NJ, White N, Morris JK, et al. Serum markers for Down's syndrome in women who have had in vitro fertilisation: implications for antenatal screening[J]. *Br J Obstet Gynaecol*, 1999,106:1304-1306.
- [41] Maymon R, Howard Cuckle, Arie Herman. Maternal serum inhibin levels in twin and singleton pregnancies conceived by assisted reproduction[J]. *Human Reproduction*, 2006, 21: 1305-1308.
- [42] Watt HC, Wald NJ, George L. Maternal serum inhibin-A levels in twin pregnancies: implications for screening for Down's syndrome[J]. *Prenat Diagn*, 1996,16:927-929.
- [43] Watt HC, Wald NJ, Smith D, et al. Effect of allowing for ethnic group in prenatal screening for Down's syndrome[J]. *Prenat Diagn*, 1996,16:691-698.

- [44] Donato D'Antona, Wallace EM, Catherine Shearing, et al. Inhibin-A and pro- α C inhibin in Down syndrome and normal pregnancy[J]. Prenat. Diagn, 1998, 18: 1122-1126.
- [45] Wald NJ, Huttley WJ, Hackshaw AK. Antenatal screening for Down's syndrome with the quadruple test[J]. Lancet, 2003, 361: 835-836.
- [46] PA Benn, Min Fang, Egan JFX, et al. Incorporation of Inhibin-A in Second-Trimester Screening for Down Syndrome [J]. Obstet Gynecol, 2003, 101: 451-454.
- [47] Shaw SW, Shin-Yu Lin, Chia-Hui Lin, et al. Second-trimester maternal serum quadruple test for Down syndrome screening: A Taiwanese population-based study[J]. TaiWan J Obstet Gynecol, 2010, 49: 30-34.
- [48] 史纪芳、朱宝生、董旭东,等. 中晚孕孕妇产血清抑制素 A 水平及其与胎儿非整倍体的相关性初探[J]. 中国妇幼保健, 2009, 27: 3782-3784.
- [49] Shaw SW, Hsu JJ, Lee CN, et al. First- and second-trimester Down syndrome screening: current strategies and clinical guidelines[J]. TaiWan J Obstet Gynecol, 2008, 47: 157-162.
- [50] Brown LF, Shearing CH, Tydeman G. Stability of inhibin A and unconjugated oestriol in the second trimester of pregnancy[J]. Ann Clin Biochem, 2011, 48: 72-74.

编辑:葛玉纯

(收稿日期:2011-02-21)

读者 · 作者 · 编者

本刊对照片及图像的要求

照(图)片每3张图单独占1页,集中附于文后,分别按其在正文中出现的先后次序连续编码。每张照(图)片均应有必要的图题及说明性文字置于图的下方,并在注释中标明图中使用的全部非公知公用的缩写;图中箭头标注应有文字说明。大体标本照片在图内应有尺度标记,病理照片要求注明特殊染色方法和高、中、低倍数。照片要求有良好的清晰度和对比度,并在背面标明图号、作者姓名及图的上下方向。说明文字应简短,不应超过50字,所有的图在文中相应部分应提及。电子图片采用jpg格式,分辨率不低于300像素/英寸,并应经过剪切后充分显示关键部分。

动态图像分别按其在正文中出现的先后次序连续编码,文中应标记为“动态图×”。视频资料要求图像清晰稳定,剪接顺畅,保持可能获得的最高清晰度模式,视频文件采用AVI格式,大小在5M以内。每个文件名均应与文中的名称相符,如“动态图×”。

中国产前诊断杂志(电子版)编辑部