

### 3 讨 论

Hcy 是一种含硫氨基酸,源于饮食摄取的蛋氨酸,半胱氨酸是蛋氨酸去甲基后形成的,属于蛋氨酸循环的中间产物,自 McCully<sup>[2]</sup>提出血 Hcy 水平升高与动脉粥样硬化性疾病相关以来,越来越多的研究证实,血 Hcy 水平升高是动脉硬化型脑血管病的独立危险因素。本研究也表明,冠心病患者的 Hcy 水平明显高于健康对照组,差异有统计学意义,提示高半胱氨酸血症是冠心病发病的独立危险因素之一。Hcy 的代谢主要通过肝脏和肾脏两条途径完成,第一条是小部分 Hcy 通过蛋氨酸和酸催化的甲基化反应可以转化成 MET,这种酶促反应需甲基四氢叶酸为甲基的供体,后者由甲基四氢叶酸还原酶催化产生,第二条是大部分 Hcy 以维生素 B<sub>6</sub> 为辅酶与丝氨酸在胱硫醚 β 合成酶的催化下生成胱硫醚,继而生成胱氨酸,血浆 Hcy 水平目前公认的参考值为 5~15 μmol/L,大于 15 μmol/L 即为高半胱氨酸血症<sup>[3]</sup>。Hcy 代谢途径中作为辅酶的叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 的缺乏是引起它升高的原因之一,本组检测也证实冠心病患者组与健康对照组比较,叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 明显偏低,差异有统计学意义。因此有学者认为低剂量地补充叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 可以降低 Hcy 水平,有利于降低 Hcy 损伤血管内皮,减少颈动脉粥样硬化斑块的面积,对 Hcy < 14 μmol/L 的患者也同样有效<sup>[4]</sup>。但另有研究认为补充叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 并不能减少患者心血管事件的危险性,因此目前对于补充叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 与降低心血管疾病危险性的关系研究结论并不一致<sup>[5]</sup>。

高 Hcy 血症易发生冠心病的原因多为其对血管损伤,如损害血管基质、加重对动脉壁内皮的氧化损伤、促进血管平滑肌的增殖、影响血管运动调节降低蛋白 C 活性、诱发凝血酶的产生及血小板聚集等,从而促进动脉粥样硬化型血栓形成。目前认为动脉硬化的形成和发展是一级水平的慢性炎症过程,hs-CRP 可促进黏附分子的释放,黏附为启动动脉粥样硬化的

关键,可使白细胞黏附并穿过内皮层,加速粥样硬化,同时它单独或与脂多糖、干扰素协同作用,促进单核细胞组织因子的表达,导致动脉粥样硬化血栓的形成;LDL 致动脉粥样硬化的机制可能与 LDL 分子内 apoB100 构象发生改变有关,使 LDL 受体对 LDL 的识别减少,而与清道夫受体的相互作用增加,它能促进泡沫细胞的形成和动脉粥样硬化的发生<sup>[6]</sup>。本组检测统计也表明 Hcy 与 hs-CRP、LDL-L 呈正相关,在冠心病患者的检测中有重要的临床意义。

综上所述,冠心病患者 Hcy 的检测值与叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 呈负相关,与 Hs-CRP、LDL-L、颈总及颈内中膜厚度呈正相关,表明冠心病患者高 Hcy、Hs-CRP 和 LDL-L 是发生脑梗死的独立危险因素,因此在冠心病患者的检测中有重要的临床意义。

### 参考文献

- [1] 唐毅,叶宙,曾庆新. 高同型半胱氨酸血症与颈动脉硬化、脑梗死关系探讨[J]. 心血管康复医学杂志,2008,17(6):4.
- [2] McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implication for the pathogenesis of arteriosclerosis[J]. Am J Pathol, 1969, 56(19):111.
- [3] 杨新新,薛寿儒,王晓瑛,等. 高同型半胱氨酸血症与 TIA 发作之间的关系研究[J]. 中风与神经疾病杂志,2009,26(7):4.
- [4] 黄宇彬,杜心清. 高同型半胱氨酸血症与冠心病关系的研究进展[J]. 心血管病学进展,2008,29(1):26-27.
- [5] 罗丹,鄢盛恺,马红雨,等. 同型半胱氨酸与冠心病危险因素的关系研究[J]. 空军总医院学报,2007,23(4):3.
- [6] 朱晔斌,吴双,孔麟麟,等. 氧化型低密度脂蛋白的形成及其致动脉粥样硬化的机制[J]. 武警医学院学报,2009,18(8):11.

(收稿日期:2010-12-10)

### • 检验技术与方法 •

## 孕中期唐氏综合征筛查结果分析

陈忠领,孟宪玲,范美珍,魏新燕

(广东省深圳市宝安区计划生育专科医院 518101)

**摘要:**目的 探讨中期血清标志物与胎儿唐氏综合征(DS)检出的关系。方法 以全自动免疫分析仪对 4 339 例孕中期孕妇血清标本进行甲胎蛋白(AFP)、β 人绒毛膜促性腺激素(β-HCG)及游离雌三醇(uE3)检测,分析并预测胎儿患 DS 的风险,风险率大于 1:380 定为筛查阳性。结果 4 339 例孕妇筛查为阳性者 112 例(2.58%),通过羊水染色体核型分析,检出唐氏综合征胎儿 4 例,筛查低风险者 4 227 例孕妇所产新生儿经外周血染色体核型分析证实 1 例为 DS 患儿。结论 孕中期孕妇血清三联筛查胎儿 DS 是行之有效的方法,可以作为产前筛查的常规手段。

**关键词:**孕中期; 唐氏综合征; 产前筛查

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.06.030

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2011)06-0677-02

唐氏综合征(down syndrome,DS)又称 21-三体综合征,是常见的常染色体病,以智力低下和发育迟缓为主要表现;患儿有特殊面容,伴多种畸形,25%~50%患先天性心脏病,少数伴消化道畸形,患急性淋巴细胞白血病患者也较多。DS 迄今尚无根治,是产前筛查的重点疾病。笔者应用全自动微粒子化学发光免疫分析仪对孕 14~21 W 的孕妇血清标本进行甲胎蛋白(alpha-fetal protein,AFP)、β 绒毛膜促性腺激素(β-human cho-

ronic gonadotrophin,β-HCG)、游离雌三醇(free estriol fE3, uE3)的测定,并以分析软件计算其风险率,用于产前筛查 DS,结果报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2003 年 3 月至 2010 年 10 月于本院妇产科就诊的 4 339 例孕中期怀单胎孕妇,在孕 14~21 W 以知情、自愿为前提接受筛查。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 每例孕妇在规定孕周内抽取外周血 3 mL, 1 h 内离心分离血清, 当日测定, 否则 4 °C 保存且 3 d 内测定。

1.2.2 测定方法 以 Access Immunoassay System 分析仪及配套的三联 DS 筛查试剂 (Beckman Coukter, 美国) 测定血清 AFP、β-HCG、fE3, 严格按说明进行操作。

1.2.3 风险率计算 将 3 项测定结果及孕妇的出生年月日、末次月经日期、体质量、人种及是否为胰岛素依赖型糖尿病患者等资料输入风险率专用分析软件, 计算胎儿患 DS 风险率, 胎龄均按 B 超诊断为准。

1.2.4 结果判断 风险率临界值示为 1 : 380, 当风险率大于或等于 1 : 380 时为 DS 高风险孕妇, 建议行羊水染色体核型分析。

2 结果

2.1 筛查结果 4 339 例孕妇中中筛出高风险者 112 例 (2.58%)。其中孕妇年龄小于 35 岁者 4 171 例, 高风险孕妇 90 例 (2.16%); 大于或等于 35 岁者 168 例, 筛查出高风险孕妇 22 例 (13.10%)。各年龄组筛查结果见表 1。

表 1 各年龄组筛查结果

年龄组 (岁)	例数 (n)	高风险者 [n(%)]
<20	36	0(0.00)
20~<25	1 094	17(1.55)
25~<30	2 253	45(2.00)
30~<35	788	28(3.55)
≥ 35	168	22(13.10)
合计	4 339	112(2.52)

2.2 筛查高风险孕妇 DS 检出情况 在筛查高风险的 112 例孕妇中有 81 例接受羊膜腔穿刺作羊水细胞培养染色体核型分析, 最终确诊 4 例为 DS。筛查阳性率为 2.58%(112/4 339)。

2.3 筛查低风险孕妇 DS 检出情况 除确诊的 4 例 DS 胎儿外, 筛查低风险的 4 227 例孕妇所产新生儿经随访及外周血染色体核型分析证实 1 例为 DS 患儿。

3 讨论

DS 是胎儿先天缺陷中最常见的一种, 其主要特征为严重的先天智力障碍、特殊面容并常伴有各种先天畸形; 主要病因为体细胞额外多出 1 条 21 号染色体, 发病机理是基因组异常的剂量效应。由于每条 21 号染色体都载有同样的基因, 多余的 21 号染色体破坏了基因组遗传物质间的平衡, 从而导致胎儿发育异常, 表现出多种不同的临床特征。

DS 的产前检查包括产前筛查和产前诊断<sup>[1]</sup>。通常以羊膜腔穿刺、绒毛活检、脐带取血术等制备胎儿染色体, 进行核型分析进而作出诊断。然而以 DS 的发病率而言, 并非每位孕妇都有做产前诊断的必要, 所以如何选择合适的施术对象一直是众人困扰的问题。近年来, 许多国家已普遍采用孕妇血清生化标记物测定结合孕妇年龄、体质量等因素筛查高风险孕妇, 对高风险孕妇再作确诊试验<sup>[2]</sup>。

本院通过对 4 339 例孕妇进行孕中期血清 AFP、β-HCG、fE3 三联筛查, 发现 112 例 DS 高风险孕妇, 进而对其进行羊水检查, 最终确诊 4 例 DS 胎儿, 漏诊 1 例, 筛查阳性率为 1.15%, 检出率为 80.00%(4/5)。4 339 孕妇中年龄小于 35 岁

者 4 171 例, DS 高风险孕妇筛查阳性率为 2.16%(90/4 171); 35 岁及其以上孕妇 168 例, 筛查阳性率为 13.10%(22/168)。由表 1 可见, 筛查阳性率随着年龄增高而增高, 35 岁及其以上孕妇筛查阳性率最高, 与文献报道相符<sup>[3]</sup>。史庆华等<sup>[4]</sup>认为随着女性年龄增大, 其体内保障染色体精确分离的保护机制, 如纺锤体聚合检验点被“磨损”削弱, 最终导致减数分裂时染色体分离异常, 是高龄产妇生育 DS 患儿机率增高的原因。

由于筛查结果并不能确诊高风险孕妇是否怀有 DS 患儿, 因此知情选择非常重要<sup>[5]</sup>。对孕妇进行筛查前首先要进行宣教, 让孕妇及其家人了解 DS 的危害以及筛查的必要性, 同时也要让其了解本方法只是筛查, 高风险是指孕育 DS 患儿的风险相对较高, 需要进一步检查胎儿染色体; 低风险是指孕育 DS 患儿的风险相对较低, 但不能完全排除。孕妇了解并签订知情同意后书后再进行筛查。为确保结果准确可靠, 严格按操作规程检测; 对于胎龄, 需要通过 B 超核对。本研究中 112 例筛查阳性者确诊 4 例, 另有 1 例漏筛。筛查的假阳性和假阴性要引起临床医生的重视, 不但要追踪高风险人群, 对于低风险人群同样需要追踪, 从而不断完善筛查方法, 尽可能降低筛查假阴性率<sup>[6]</sup>。研究认为, 综合考虑早孕血清学指标和超声指标并联合孕中期血清学指标可以提高 DS 产前筛查成功率<sup>[7-8]</sup>。

由于染色体核型分析主要通过羊膜穿刺取羊水中的胎儿脱落细胞或直接穿刺取绒毛、脐静脉血为分析样本, 技术难度大, 要求条件高, 均为创伤性操作, 有可能引发流产等并发症, 适合技术力量和医疗设备较好的医疗机构开展。目前普遍认为孕中期孕妇血清三联筛查 DS 是行之有效的办法, 经济、简便, 对胎儿无侵犯性, 便于大规模开展, 可以作为产前筛查的常规手段<sup>[9-10]</sup>。

参考文献

- [1] 郭奇伟, 周裕林. 唐氏综合征的无创产前诊断研究进展[J]. 中国优生与遗传杂志, 2010, 18(4): 137-139.
- [2] Smith-Bindman R, Chu P, Bacchetti P, et al. Prenatal screening for Down syndrome in England and Wales and Population-based birth outcomes[J]. Am J Obstet Gynecol, 2003, 189(4): 980-985.
- [3] 商敏, 马彦彦. 唐氏综合征血清筛查[J]. 中华围产医学杂志, 2003, 3(16): 190.
- [4] 史庆华, 许波, 杨庆岭, 等. 非整倍体和人类生殖健康[J]. 中国科学技术大学学报, 2008, 38(8): 388-389.
- [5] 张桂华, 张媛媛, 张全英, 等. 孕妇唐氏综合征产前筛查依从性调查分析[J]. 吉林医学, 2010, 31(13): 1838-1839.
- [6] 陈武斌, 张华坤, 罗福薇, 等. 深圳地区 152 例唐氏综合征出生情况及漏检原因分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2010, 18(1): 51-52.
- [7] D'Alton ME, Cleary-Goldman J. Additional Benefits of First Trimester Screening[J]. Semin Perinatol, 2005, 29(6): 405-411.
- [8] 舒青青, 吴胜兰, 何俊英, 等. 联合血清学和超声进行产前筛查的临床价值[J]. 临床医学, 2010, 30(7): 76-77.
- [9] Summers AM, Farrell SA, Huang T, et al. Maternal serum screening in Ontario using the triple marker test[J]. J Med Screen, 2003, 10(3): 107-111.
- [10] 王雅莉, 罗军, 王慧, 等. 孕中期 11297 例母血筛查胎儿唐氏综合征临床分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2007, 15(1): 32-33.

(收稿日期: 2010-05-10)