

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.02.012

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.02.012>

## 抗缪勒管激素、抑制素 B 及性激素水平对儿童性腺发育异常的诊断价值

李正秋<sup>1</sup>, 何军<sup>2</sup>, 刘云花<sup>1</sup>, 赵莎<sup>3</sup>, 莫丽亚<sup>1</sup>

(湖南省儿童医院检验中心, 长沙 410007; 2. 湖南省儿童医院泌尿外科, 长沙 410007;  
3. 湖南省儿童医院儿童保健科, 长沙 410007)

**[摘要]** 目的: 探讨抗缪勒管激素(anti-Mullerian hormone, AMH)、抑制素B(inhibin B, INH-B)及性激素水平对儿童性腺发育异常的诊断意义。方法: 选取2019年1月至2019年6月在湖南省儿童医院体检且行血清学检查的儿童共150例, 按最后确诊是否儿童性腺发育异常分为性腺发育异常组( $n=101$ )和对照组( $n=49$ )。采用单因素分析性腺发育异常患儿的血清学标志物表达特征, 采用logistic回归分析儿童性腺发育异常的独立预测因素, 用独立预测因素构建预测儿童性腺发育异常可能的回归方程模型, 采用受试者工作特征曲线分析本模型对儿童性腺发育异常的诊断效能。结果: 性腺发育异常组儿童血清AMH、INH-B、T水平显著高于对照组, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ ); 性腺发育异常组血清LH、FSH、E<sub>2</sub>、PRL水平显著低于对照组, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。Logistic回归分析显示, AMH、INH-B、E<sub>2</sub>是儿童性腺发育异常的独立预测因素。本模型最佳截点值为85.43, 其曲线下面积为0.943, 此截点值下本模型对儿童性腺发育异常的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、符合率分别为97.02%、75.51%、89.09%、92.50%、90.00%。结论: 本研究构建的logistic回归方程模型对儿童性腺发育异常有较高的准确性及较好的诊断效能, 可以作为辅助筛查的工具之一。

**[关键词]** 抗缪勒管激素; 抑制素B; 性激素; 儿童性腺发育异常

## Diagnostic value of anti-Mullerian hormone, inhibin B and sex hormone levels in children with gonadal dysplasia

LI Zhengqiu<sup>1</sup>, HE Jun<sup>2</sup>, LIU Yunhua<sup>1</sup>, ZHAO Sha<sup>3</sup>, MO Liya<sup>1</sup>

(1. Laboratory Center, Hunan Provincial Children's Hospital, Changsha 410007; 2. Department of Urology, Hunan Provincial Children's Hospital, Changsha 410007; 3. Department of Child Health Care, Hunan Provincial Children's Hospital, Changsha 410007, China)

**Abstract** **Objective:** To discuss the value of anti-Mullerian diagnostic value, inhibin B and sex hormone in children with gonadal dysplasia. **Methods:** A total of 150 patients who underwent serological examination in our hospital from January 2019 to June 2019 were divided into disorders of sex development (DSD) group ( $n=101$ ) and Control

收稿日期 (Date of reception): 2020-03-09

通信作者 (Corresponding author): 莫丽亚, Email: mly7432@aliyun.com

基金项目 (Foundation item): 湖南省卫生与计划生育委员会 B 类科研课题 (B2019022)。This work was supported by the Class B Scientific Research Project of Hunan Provincial Health and Family Planning Commission, China (B2019022).

group ( $n=49$ ) according to they were diagnosed or not. Expression characteristics of serological markers in disorders of gonad development were analyzed by univariate analysis, and independent predictors of disorders of gonad development were analyzed by logistic regression. A regression equation model was established to predict the possibility of disorders of gonad development by independent predictors, and the diagnostic efficacy of the model was analyzed by using receivers' operating characteristic curve. **Results:** Serum levels of AMH, INH-B, T in the DSD group was higher than that in Control group, which was statistically significant ( $P<0.05$ ). Serum levels of LH, FSH, E2, PRL in the DSD group was lower than that in Control group, which was statistically significant ( $P<0.05$ ). Logistic regression analysis showed that AMH, INH-B and E2 were independent predictors of disorders of gonad development. The best cut-off value of the model was 85.43, and the area under the curve was 0.943. Under this cut-off value, the sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and coincidence rate of this model to children with DSD were 97.02%, 75.51%, 89.09%, 92.50%, and 90.00%, respectively. **Conclusion:** The logistic regression equation model constructed in this study had high diagnostic efficiency for disorders of gonad development and could be used as one of the auxiliary screening tools.

**Keywords** anti-Mullerian hormone; inhibin B; sex hormones; children with gonadal dysplasia

儿童性腺发育异常是一种以性发育异常、性分化异常和/或性发育变异为特征的先天性疾病,其病理过程和临床表征对儿童的健康和生长发育造成了消极且严重的影响<sup>[1-4]</sup>。因此,加强儿童性腺发育异常的防治工作对公共卫生管理具有重要意义,探寻一种快捷、简便及准确的筛查方法对加强儿童性腺发育异常的防治工作具有积极意义<sup>[5-6]</sup>。湖南省儿童医院将血清学检查应用于筛查与鉴别诊断儿童性腺发育异常,获得了显著成效,并探索出了一系列儿童性腺发育异常筛查与鉴别诊断的临床经验。本研究回顾性分析150例疑似儿童性腺发育异常体检者的诊断学资料与临床资料,旨在探讨抗缪勒管激素(anti-Mullerian hormone, AMH)、抑制素B(inhibin B, INH-B)及性激素水平在儿童性腺发育异常诊断中的价值,为临床诊治儿童性腺发育异常提供理论依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选取2019年1月至2019年6月在湖南省儿童医院体检经血清学检查临床诊断疑似儿童性腺发育异常者150例,根据性腺异常的诊断标准,按是否儿童性腺发育异常分为性腺发育异常组( $n=101$ )和对照组( $n=49$ )。性腺发育异常组中,社会性别男39例,女62例;年龄3~7( $5.22\pm 2.15$ )岁;染色体核型:52例为(46, XX), 21例为(46, XY), 12例为(45, X), 7例为[46X, del(Xq)], 5例为[46X, i(Xq)], 2例为[45X, inv9], 2例为(45X/46XX)。

对照组中,社会性别男20例,女29例;年龄3~7( $5.18\pm 2.12$ )岁;染色体核型:29例为(46, XX), 20例为(46, XY)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 性腺异常的诊断标准

患儿有明显的外生殖器模糊不清,包括:女性患儿有阴蒂增大、大阴唇后融合或腹股沟、大阴唇肿块;男性患儿呈外生殖器伴双侧隐睾、小阴茎、单发的会阴型尿道下裂、轻中度尿道下裂伴有隐睾;患儿有性别发育异常(disorders of sex development, DSD)家族史,如完全性雄激素不敏感综合征等;生殖器外形与产前染色体不符合。

#### 1.2.2 血清学检查方法

抽取受试者肘静脉血3 mL,离心处理全血样本后取血清放置在 $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 储存冰箱中保存待检。采用化学发光法测定血清AMH、LH、FSH、E2、PRL、T水平,试剂盒购自贝克曼库尔特商贸有限公司,测定仪器为全自动生化分析仪(型号:DXI 800)。采用化学发光法测定血清INH-B水平,试剂盒购自深圳市亚辉龙生物科技公司,测定仪器为化学发光免疫分析仪(深圳市亚辉龙型号:iFlash 3000)。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 20.00统计学软件进行数据分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示。采用单因素分析性腺发育异常患儿的血清学表达特征,采用logistic回归分析儿童性腺发育异常的独立预测

因素; 检验水准 $\alpha=0.05$ 。以临床证实的结果为诊断“金标准”, 用独立预测因素构建预测儿童性腺发育异常可能的回归方程模型, 采用受试者工作特征曲线分析本模型对儿童性腺发育异常的诊断效能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 性腺发育异常患儿的血清学标志物表达特征

性腺发育异常组血清AMH、INH-B、T水平显著高于对照组, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ ); 性腺发育异常组血清LH、FSH、E2、PRL水平显著低于对照组, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ , 表1)。

### 2.2 性腺发育异常患儿血清学表达特征的 logistic 回归分析

以儿童性腺发育是否异常为应变量, 引入单因

素分析差异具有显著性的变量(AMH、INH-B、LH、FSH、E2、PRL和T)作为自变量, 进行多因素logistic回归分析, 混杂因素校正后发现AMH、INH-B、E2是儿童性腺发育异常的独立预测因素(表2)。

### 2.3 回归模型的建立及其对儿童性腺发育异常的诊断效能

引入前述AMH、INH-B、LH、FSH、E2、PRL和T等8项儿童性腺发育异常的独立预测因素, 并应用logistic回归方程建立了本模型:  $p=e^x/(1+e^x)$ ,  $X=(-16.117)+3.314\times AMH+4.180\times INH-B+(-5.279)\times E2$ 。经检验, 本模型最佳截点值为85.43(敏感度+特异度-1), 曲线下面积为0.943, 此截点值下本模型对儿童性腺发育异常的敏感度为97.02%(98/101), 特异度为75.51%(37/49), 阳性预测值为89.09%(98/110), 阴性预测值为92.50%(37/40), 符合率为90.00%(135/150)。

表1 性腺发育异常患儿的血清学标志物表达水平

Table 1 Serological marker expression level in children with gonadal dysplasia

组别	n	AMH/(U·L <sup>-1</sup> )	INH-B/( $\mu$ g·mL <sup>-1</sup> )	LH/(U·L <sup>-1</sup> )	FSH/(U·L <sup>-1</sup> )	E2/( $\mu$ g·mL <sup>-1</sup> )	PRL/(ng·mL <sup>-1</sup> )	T/(ng·mL <sup>-1</sup> )
性腺发育异常组	101	11.12 ± 4.44	212.96 ± 24.29	3.51 ± 1.69	4.91 ± 1.16	7.11 ± 2.75	8.13 ± 2.34	2.52 ± 0.63
对照组	49	7.21 ± 0.83	135.74 ± 8.10	7.89 ± 1.35	7.51 ± 1.79	30.82 ± 7.08	25.90 ± 6.63	1.10 ± 0.24
t		5.542	19.310	12.966	7.805	19.988	16.183	13.486
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表2 性腺发育异常患儿血清学表达特征的logistic回归分析

Table 2 Logistic regression analysis of serological expression characteristics in children with gonadal dysplasia

因素	回归系数	标准误	P	OR (95%CI)
AMH	4.314	0.226	<0.001	7.621 (5.185~9.513)
INH-B	0.480	0.770	<0.001	5.506 (2.746~7.710)
LH	-5.097	0.359	0.258	2.150 (0.301~3.502)
FSH	-7.228	0.946	0.413	4.623 (2.723~5.331)
E2	-5.279	0.423	<0.001	9.248 (6.753~11.165)
PRL	-0.756	0.192	0.637	2.735 (0.592~3.580)
T	2.124	0.371	0.376	5.944 (3.918~6.233)
常数项	-16.117	0.251	0.012	4.237 (3.273~6.742)

### 3 讨论

患者出现性腺发育不良多是先天性疾病, 性腺发育不良的同时还会伴有其他畸形, 畸形一部分与染色体数目不正常有关, 如先天性性腺发育障碍, 患者体细胞核型为(45, XO), 外表则呈女性特性, 矮小且有颈蹼、第4掌骨短小等畸形, 无月经。先天性细精管发育不全症的患者体细胞核型为(47, XXY), 男性外表, 性发育差, 还可有男性乳房发育。国外研究<sup>[7]</sup>显示INH-B与性腺异常有联系, 国内研究<sup>[8]</sup>显示AMH在性腺发育不同时期有不同水平的表达。王永等<sup>[9]</sup>的研究结果显示: 不同营养状况的学龄前男童的性激素水平不同, 且性激素可以反映儿童下丘脑-垂体-性腺轴(HPGA)功能状态, 对儿童的性腺正常发育有着深刻影响。AMH、INH-B及性激素与儿童性腺发育异常生理和病理变化密切相关: AMH在性腺分化时男胎苗勒管退化及性腺发育过程中起关键作用, 与AMH II型受体共同参与生殖细胞调控; INH-B在人体内参与HPGA的负反馈调节机制, 能反映卵巢储备功能和睾丸曲细精管功能等<sup>[10-11]</sup>。而血清学检查具有快捷、简便及稳定的特点。因此, AMH、INH-B及性激素适合应用于儿童性腺发育异常的筛查与鉴别诊断<sup>[12-13]</sup>。

本研究中单因素分析显示血清AMH、INH-B、LH、FSH、E<sub>2</sub>、PRL和T水平与儿童性腺发育异常有关。提示健康体检儿童与儿童性腺发育异常有不同的血清学标志物表达特征: 儿童性腺发育异常的血清学标志物表达特征主要表现为血清AMH、INH-B、T表达水平升高; 血清LH、FSH、E<sub>2</sub>、PRL表达水平下降。Logistic回归属于概率型非线性回归, 具有判别和预测的能力。本研究进一步应用logistic回归分析儿童性腺发育异常的独立预测因素, 结果显示: AMH、INH-B、E<sub>2</sub>是儿童性腺发育异常的独立预测因素。提示上述的血清学标志物表达特征能够作为鉴别诊断儿童性腺发育异常的证据<sup>[14-15]</sup>。

由于单独一项血清学标志物表达特征对儿童性腺发育异常的诊断效能过低, 因而本研究采用独立预测因素构建预测儿童性腺发育异常可能的回归方程模型, 拟提高血清学标志物表达特征对儿童性腺发育异常的诊断效能<sup>[16-18]</sup>。由此, 引入前述AMH、INH-B、LH、FSH、E<sub>2</sub>、PRL和T等7项儿童性腺发育异常的独立预测因素, 并应用logistic回归方程建立本模型。为验证对儿童性腺发育异常的诊断效能, 本研究以临床证实的结果

为诊断“金标准”, 应用SPSS 20.00统计学软件绘制受试者工作特征曲线, 对照本模型不同截点值与“金标准”, 探寻本模型最佳截点值和曲线下面积, 最终确定本模型最佳截点值为85.43, 曲线下面积为0.943。此截点值下, 本模型对儿童性腺发育异常的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和符合率分别为97.02%、75.51%、89.09%、92.50%、90.00%。由此可见, 本模型诊断儿童性腺发育异常具有较高的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和符合率。

综上, 本研究中的回归模型对儿童性腺发育异常诊断有着较好的准确度与效能, 可作为辅助筛查的工具之一, 但性腺发育异常作为一种病因复杂的疾病, 具体仍需结合患者个人临床特征及实验室结果进行确诊。

### 参考文献

1. 罗振宇, 田秦杰. 部分型46, XY单纯性腺发育不全合并CFTR基因突变——病例报告与分析[J]. 生殖医学杂志, 2018, 27(1): 21-25.  
LUO Zhenyu, TIAN Qinjie. 46, XY partial pure gonadal dysgenesis with CFTR gene mutations: a case report and analysis[J]. Journal of Reproductive Medicine, 2018, 27(1): 21-25.
2. 刘鑫, 刘舸, 殷晓鸣, 等. 46, XY性别发育异常儿童的病例分析[J]. 中华小儿外科杂志, 2016, 37(7): 522-527.  
LIU Xin, LIU Ke, YIN Xiaoming, et al. Clinical analyses of 46, XY disorders of sex development[J]. Chinese Journal of Pediatric Surgery, 2016, 37(7): 522-527.
3. 巩纯秀, 李乐乐. 性发育异常的诊疗规程——基于大量临床实践和400余例46, XY性发育异常基因研究[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(20): 1521-1525.  
GONG Chunxiu, LI Lele. Procedure of diagnosis and treatment for disorders of sex development: based on the abundant clinical experiences and more than 400 cases of 46, XY disorders of sex development[J]. Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics, 2017, 32(20): 1521-1525.
4. 张端秀, 彭桂兰, 胡恕香. 不明原因全面性发育迟缓患儿92例临床特征与染色体分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2018, 26(4): 433-436.  
ZHANG Duanxiu, PENG Guilan, HU Shuxiang. Clinical and chromosome analysis of 92 cases of children with unexplained global developmental delay[J]. Chinese Journal of Child Health Care, 2018, 26(4): 433-436.
5. 刘荷, 吴庆华, 史惠蓉. 46, XY女性性发育异常的遗传学病因研



- 究进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2017, 36(6): 492-497.
- LIU He, WU Qinghua, SHI Huirong. Research progress in genetic etiology of 46, XY female disorder of sex development[J]. Journal of International Reproductive Health/Family Planning, 2017, 36(6): 492-497.
6. 魏仪, 吴盛德, 林涛, 等. 卵睾型性发育异常单中心临床诊治分析[J]. 中华小儿外科杂志, 2016, 37(7): 501-506.
- WEI Yi, WU Shengde, LIN Tao, et al. Diagnosis and management of ovotesticular disorders of sex development: a single-center clinical study[J]. Chinese Journal of Pediatric Surgery, 2016, 37(7): 501-506.
7. Hafez M, El Dayem SM, El Mougy F, et al. The role of anti-Mullerian and inhibin B hormones in the evaluation of 46,XY disorders of sex development[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2014, 27(9/10): 891-899.
8. 曾文刚, 刘振浩, 李红, 等. 金钱鱼抗缪勒氏管激素基因克隆及其在性腺发育不同时期mRNA表达水平的分析[J]. 水产学报, 2015, 39(11): 1604-1612.
- ZENG Wengang, LIU Zhenhao, LI Hong, et al. Cloning of anti-mullerian hormone gene and analysis of mRNA expression in different stages of gonadal development in monkfish[J]. Journal of Fisheries of China, 2015, 39(11): 1604-1612.
9. 王永, 陈春梅, 马亚萍, 等. 学龄前男童营养状况与尿促性腺激素及性激素水平的关系研究[J]. 中国全科医学, 2019, 22(20): 2416-2421.
- WANG Yong, CHEN Chunmei, MA Yaping, et al. Relationship between nutritional status and urinary gonadotropin and sex hormone levels in preschool boys[J]. Chinese General Practice, 2019, 22(20): 2416-2421.
10. 罗小娟, 曹科. 性早熟女童EEDs暴露及表观遗传学发病机制研究进展[J]. 海南医学, 2017, 28(1): 122-123.
- LUO Xiaojuan, CAO Ke. Advances in EEDs exposure and epigenetic pathogenesis in sexually precocious girls[J]. Hainan Medical Journal, 2017, 28(1): 122-123.
11. 伊鹏, 牛会林, 高秋, 等. 儿童性发育异常性腺病理学观察[J]. 中华病理学杂志, 2018, 47(7): 531-535.
- YI Peng, NIU Huilin, GAO Qiu, et al. Pathologic features on gonadal changes of sexual developmental disorders in children[J]. Chinese Journal of Pathology, 2018, 47(7): 531-535.
12. 张韬, 薛雅静, 计琰, 等. 单纯性肥胖对上海市惠南地区儿童性激素水平及性腺发育的影响研究[J]. 中国初级卫生保健, 2015, 29(8): 35-36.
- ZHANG Tao, XUE Yajing, JI Ying, et al. Effect of simple obesity on the sex hormone levels and gonadal development of children in Huinan Area of Shanghai[J]. Chinese Primary Health Care, 2015, 29(8): 35-36.
13. 陈光, 杨国庆, 谷伟军, 等. 国内外45, X/46, XY混合型性腺发育不全患者临床特征的比较分析[J]. 解放军医学杂志, 2016, 41(1): 62-66.
- CHEN Guang, YANG Guoqing, GU Weijun, et al. Comparative analysis on clinical features of 45, X/46, XY mixed gonadal dysgenesis in domestic and foreign patients[J]. Medical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2016, 41(1): 62-66.
14. 李雪艳, 殷晓鸣, 刘鑫, 等. 41例46, XY性别发育异常临床诊治及基因筛查结果分析[J]. 临床小儿外科杂志, 2019, 18(3): 184-190.
- LI Xueyan, YIN Xiaoming, LIU Xin, et al. Clinical analysis and genetic screening of 41 children with 46, XY DSD[J]. Journal of Clinical Pediatric Surgery, 2019, 18(3): 184-190.
15. 吴鼎文, 吴德华, 郑静, 等. 46, XY性发育异常与单基因变异的相关性研究[J]. 临床小儿外科杂志, 2019, 18(3): 191-195.
- WU Dingwen, WU Dehua, ZHENG Jing, ET AL. Correlations between phenotype and monogenic mutation of 46,XY sexual development disorder[J]. Journal of Clinical Pediatric Surgery, 2019, 18(3): 191-195.
16. 陈彬, 李丽萍, 黄进军. 用ROC曲线评价回归预测模型的预测效应[J]. 伤害医学(电子版), 2014, 3(4): 23-25.
- CHEN Bin, LI Liping, HUANG Jinjun. Forecast effects of the regression forecast model using the ROC curve[J]. Injury Medicine. Electronic Edition, 2014, 3(4): 23-25.
17. 王冬燕. Logistic回归与决策树分类效能的ROC曲线比较[J]. 智能计算机与应用, 2014, 4(5): 34-36.
- WANG Dongyan. The ROC curves comparing of classification performance between logistic regression and decision tree[J]. Intelligent Computer and Applications, 2014, 4(5): 34-36.
18. 王慧敏, 沈婷, 曾智杰, 等. BP神经网络与logistic回归分度诊断模型效能的比较研究[J]. 热带医学杂志, 2016, 16(3): 316-319.
- WANG Huimin, SHEN Ting, ZENG Zhijie, et al. Comparative study of back propagation neural networks and logistic regression models in graded diagnose[J]. Journal of Tropical Medicine, 2016, 16(3): 316-319.

本文引用: 李正秋, 何军, 刘云花, 赵莎, 莫丽亚. 抗缪勒管激素、抑制素B及性激素水平对儿童性腺发育异常的诊断价值[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(2): 317-321. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.02.012

Cite this article as: LI Zhengqiu, HE Jun, LIU Yunhua, ZHAO Sha, MO Liya. Diagnostic value of anti-Mullerian hormone, inhibin B and sex hormone levels in children with gonadal dysplasia[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2021, 41(2): 317-321. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.02.012