

论著 • 临床研究

妊娠期糖尿病孕妇血清 miR-21-3p 和 miR-155-5p 表达水平及临床意义^{*}

谢 倩,姜辛辛[△]

(重庆市红十字会医院(江北区人民医院),重庆 400024)

摘 要:目的 检测 miR-21-3p、miR-155-5p 在妊娠期糖尿病(GDM)孕妇血清中的水平并分析其临床意义。方法 将 2015 年 5 月至 2017 年 4 月在重庆市红十字会医院妇产科就诊的 67 例 GDM 孕妇纳入研究,作为 GDM 组。另外,将同期糖耐量正常的孕妇 60 例纳入研究,作为对照组。采用实时荧光 PCR(qPCR)技术检测纳入研究孕妇的血清 miR-21-3p、miR-155-5p 水平,采用全自动生化分析仪检测血清中生化指标 TC、TG 等的水平,分析血清 miR-21-3p、miR-155-5p 对 GDM 诊断效能,采用 logistic 多因素回归分析影响 GDM 孕妇发病的危险因素。结果 GDM 组孕妇的体质指数(BMI)、TC、TG、LDL-C、FPG、HbA1c 和 HOMA-IR 水平和血清 miR-21-3p、miR-155-5p 水平均高于对照组($P<0.05$),HDL-C 水平低于对照组($P<0.05$)。GDM 孕妇血清 miR-21-3p、miR-155-5p 水平与 TC、TG、LDL-C、FPG、HbA1c、HOMA-IR 水平均呈正相关($P<0.05$),与 HDL-C 水平呈负相关($P<0.05$)。miR-21-3p、miR-155-5p 对 GDM 孕妇诊断的 AUC 分别为 0.774、0.717。logistics 分析表明,血清 miR-21-3p 水平、miR-155-5p 水平是影响 GDM 疾病发生的独立危险因素。结论 GDM 孕妇血清中有较高水平的 miR-21-3p、miR-155-5p,miR-21-3p、miR-155-5p 可用于对 GDM 的初步筛查,是影响 GDM 疾病发生的独立危险因素。

关键词:妊娠期糖尿病; 血清; miR-21-3p; miR-155-5p

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.23.007 **中图法分类号:**R446.11

文章编号:1673-4130(2019)23-2845-05 **文献标识码:**A

Expression levels and clinical significances of serum mir-21-3p and mir-155-5p in pregnant women with gestational diabetes mellitus^{*}

XIE Qian, JIANG Xinxin[△]

(Chongqing Red Cross Hospital (People's Hospital of Jiangbei District), Chongqing 400024, China)

Abstract: **Objective** To detect the concentrations of miR-21-3p and miR-155-5p in serum of pregnant women with gestational diabetes mellitus (GDM) and analyze their clinical significances. **Methods** A total of 67 pregnant women with GDM treated in the hospital from May 2015 to April 2017 were enrolled in the study as the GDM group. Meanwhile, 60 normal pregnant women were enrolled as the control group. The concentrations of miR-21-3p and miR-155-5p in pregnant women were detected by Real time Quantitative PCR(qPCR). The concentrations of serum biochemical indicators such as TC and TG were detected by the automatic biochemical analyzer. The diagnostic efficacy of serum miR-21-3p and miR-155-5p for gestational diabetes was analyzed. The risk factors of gestational diabetes mellitus in pregnant women were analyzed by logistic multivariate regression analysis. **Results** Compared with the control group, the body mass index(BMI), serum TC, TG, LDL-C, FPG, HbA1c concentrations and HOMA-IR, serum miR-21-3p, miR-155-5p concentrations in the GDM group significantly increased ($P<0.05$), serum HDL-C concentration decreased significantly ($P<0.05$). The concentrations of miR-21-3p and miR-155-5p in serum of GDM pregnant women were both correlated with TC, TG, LDL-C, FPG, HbA1c and HOMA-IR concentrations positively($P<0.05$), and both correlated with HDL-C concentration negatively($P<0.05$). The AUC of miR-21-3p and miR-155-5p in pregnant women with gestational diabetes was 0.774 and 0.717. Logistics analysis showed that serum miR-21-3p con-

^{*} 基金项目:重庆市卫生健康委员会科研项目(2011-2-426)。

作者简介:谢倩,女,副主任医师,主要从事围产医学方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:jxx65@qq.com。

本文引用格式:谢倩,姜辛辛.妊娠期糖尿病孕妇血清 miR-21-3p 和 miR-155-5p 表达水平及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40 (23):2845-2849.

centration and miR-155-5p concentration were independent risk factors affecting the occurrence of gestational diabetes. **Conclusion** Pregnant women with gestational diabetes mellitus have higher concentrations of miR-21-3p and miR-155-5p in their serum, which have diagnostic significance for gestational diabetes and are independent risk factors for the development of gestational diabetes.

Key words: gestational diabetes mellitus; serum; miR-21-3p; miR-155-5p

妊娠期糖尿病(GDM)特发于妊娠期妇女,不仅对孕妇肾脏、心脏等多种组织和器官造成损伤,而且是造成产妇和围生儿发病和死亡的重要原因之一^[1-2]。XU等^[3]分析发现,2017年我国GDM发病率约为3.7%。有研究认为胎盘滋养层发育不完全、血管发育缺陷等引起的胎盘葡萄糖吸收障碍可能是GDM疾病发生的原因^[4],然而其具体发病原因尚不明确。研究发现,多种微小RNA(miRNAs)在胎盘发育中参与调节滋养层细胞生长、迁移和血管生成等生理过程,在胎儿正常发育过程中具有重要作用^[5]。WANDER等^[6]研究发现,GDM孕妇血清中多种miRNAs水平异常,其中miR-21-3p、miR-155-5p水平异常最明显,但未对二者在GDM中的作用进行分析。因此,本研究通过检测GDM孕妇血清miR-21-3p、miR-155-5p水平,分析了两者水平与GDM孕妇临床指标的关系,旨在进一步探讨miR-21-3p、miR-155-5p与GDM疾病发生的关系,以期对GDM疾病的临床诊断及防治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将2015年5月至2017年4月在本院妇产科建卡并行剖宫产分娩的GDM孕妇67例纳入研究作为GDM组。GDM组孕妇年龄24~38岁,妊娠时间33~38周。GDM组纳入标准:(1)符合美国糖尿病协会(ADA)推荐的GDM疾病诊断标准(2012年版)^[7];(2)自主决定行剖宫产分娩;(3)为自然受孕孕妇。排除标准:(1)借助辅助生殖技术受孕者;(2)有自身免疫性疾病的孕妇;(3)孕前患有糖尿病者;(4)合并妊娠期高血压、胎盘剥离等疾病的孕妇;(5)临床资料不完整孕妇。另外,将同期因胎位不正等原因自愿行剖宫产分娩的60例糖耐量正常孕妇作为对照组,年龄21~39岁,妊娠时间32~39周。两组孕妇的年龄及妊娠时间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。所有孕妇均为单胎受孕,进行剖宫产术前均未发现胎膜早破现象,而且均未发生其他产科并发症。本研究所有实验均通过本院道德伦理委员会批准通过,所有孕妇均明确本研究内容并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 资料收集及标本采集 收集所有孕妇基本资料,如年龄、妊娠时间、身高、体质量、吸烟情况等并记

录。采集纳入研究孕妇空腹静脉血(5 mL/例)。一部分静置1 h后离心(3 000 r/min, 4 °C)10 min,收集上层血清用于RNA提取, -20 °C保存;一部分用于生化分析 -80 °C保存。

1.2.2 生化分析 采用全自动生化分析仪(日立7500型)检测空腹血糖(FPG)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)、糖化血红蛋白(HbA1c)水平;放射免疫法测定空腹胰岛素水平,计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。

1.2.3 qRT-PCR检测 miR-21-3p、miR-155-5p水平

采用mirVana™ miRNA Isolation试剂盒(美国Thermo Fisher Scientific公司)提取富集血清总miRNAs。按照TaqMan MicroRNA Reverse Transcription试剂盒(美国Thermo Fisher Scientific公司)说明进行逆转录,以所得cDNA为模板对miR-21-3p、miR-155-5p进行实时荧光定量PCR(qPCR)扩增。每个样品设置3个复孔,重复3次。以U6作为内参基因,采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 计算miR-21-3p、miR-155-5p的相对表达量。

1.3 统计学处理 采用SPSS22.0软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以百分率和频数表示,组间比较 χ^2 检验;采用Pearson检验进行相关性分析;采用logistic多因素回归分析影响GDM孕妇发病的危险因素。若 $P<0.05$,差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组孕妇一般资料的比较 GDM组孕妇的年龄、妊娠时间、吸烟情况与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);GDM组孕妇的体质量指数(BMI)、TC、TG、LDL-C、FPG、HbA1c水平和HOMA-IR均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),HDL-C水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组孕妇血清 miR-21-3p、miR-155-5p 水平的比较 GDM组孕妇血清miR-21-3p、miR-155-5p的相对表达水平均高于对照组孕妇,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 血清 miR-21-3p、miR-155-5p 水平与 GDM 孕妇临床指标的相关性分析 Pearson检验结果显示,血

清 miR-21-3p 水平与 GDM 孕妇 TC、TG、LDL-C、FPG、HbA1c、HOMA-IR 水平呈正相关($P<0.05$),与 HDL-C 水平呈负相关($P<0.05$);血清 miR-155-5p 水平与 GDM 孕妇 TC、TG、LDL-C、FPG、HbA1c、HOMA-IR 水平呈正相关($P<0.05$),与 HDL-C 水平呈负相关($P<0.05$),见表 3。

表 1 两组孕妇一般资料的比较

项目	GDM 组($n=67$)	对照组($n=60$)
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	30.53 $\pm$ 4.64	29.35 $\pm$ 5.27
妊娠时间($\bar{x}\pm s$,周)	35.31 $\pm$ 5.07	36.42 $\pm$ 6.19
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	26.42 $\pm$ 4.85*	24.07 $\pm$ 5.21
吸烟/不吸烟(n/n)	13/54	11/49
TC($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	5.38 $\pm$ 1.06*	1.89 $\pm$ 0.37
TG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	3.62 $\pm$ 0.56*	1.27 $\pm$ 0.26
HDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.17 $\pm$ 0.17*	3.89 $\pm$ 0.82
LDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	3.45 $\pm$ 0.62*	1.13 $\pm$ 0.25
FPG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	7.37 $\pm$ 1.81*	4.23 $\pm$ 0.81
HbA1c($\bar{x}\pm s$,%)	6.85 $\pm$ 1.73*	4.57 $\pm$ 1.06
HOMA-IR($\bar{x}\pm s$,)	5.82 $\pm$ 1.11*	3.47 $\pm$ 0.52

注:与对照组比较,* $P<0.05$

表 2 两组孕妇血清 miR-21-3p、miR-155-5p 相对表达水平的比较

组别	n	miR-21-3p	miR-155-5p
GDM 组	67	11.73 $\pm$ 2.26*	5.82 $\pm$ 1.13*
对照组	60	3.26 $\pm$ 0.64	1.67 $\pm$ 0.33

注:与对照组比较,* $P<0.05$

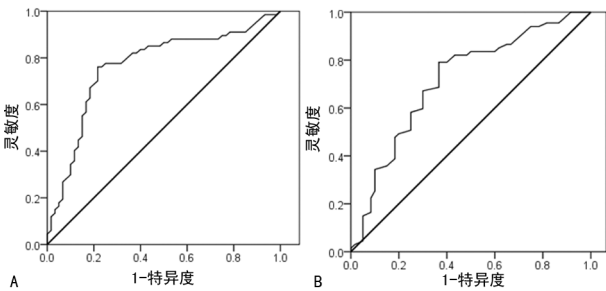
2.4 血清 miR-21-3p、miR-155-5p 水平诊断 GDM 疾病的临床价值 受试者工作特征(ROC)曲线分析显示,miR-21-3p 对 GDM 孕妇诊断的曲线下面积(AUC)为 0.774[95%置信区间(CI):0.662~0.885, $P<0.001$],以 miR-21-3p 的相对表达水平 ≥ 9.67 作为诊断标准时,诊断 GDM 的灵敏度为 67.53%,特异度为 75.86%,见图 1A;miR-155-5p 对 GDM 孕妇诊

断的 AUC 为 0.717(95%CI:0.590~0.845, $P<0.001$),以 miR-155-5p 的相对表达水平 ≥ 3.59 作为诊断标准时,诊断 GDM 的灵敏度为 92.11%,特异度为 58.61%,见图 1B。

2.5 影响 GDM 孕妇发病的危险因素分析 Logistic 回归分析显示,在调整年龄、妊娠时间、BMI、吸烟情况等因素后,影响 GDM 发生的独立危险因素包括血清 miR-21-3p 水平($OR=2.961,95\%CI:1.687\sim 5.196,P<0.05$)、miR-155-5p 水平($OR=2.251,95\%CI:1.284\sim 3.946,P<0.05$)和 HOMA-IR($OR=2.877,95\%CI:1.895\sim 4.368,P<0.05$),见表 4。

表 3 血清 miR-21-3p、miR-155-5p 水平与 GDM 孕妇临床指标的相关性分析

指标	miR-21-3p		miR-155-5p	
	r	P	r	P
TC	0.514	0.000	0.616	0.000
TG	0.607	0.000	0.648	0.000
HDL-C	-0.537	0.000	-0.514	0.000
LDL-C	0.496	0.000	0.596	0.000
FPG	0.511	0.000	0.627	0.000
HbA1c	0.489	0.000	0.424	0.000
HOMA-IR	0.613	0.000	0.665	0.000



注:A为 miR-21-3p 诊断 GDM 的 ROC 曲线;B 为 miR-155-5p 诊断 GDM 的 ROC 曲线

图 1 血清 miR-21-3p、miR-155-5p 水平诊断 GDM 的临床价值

表 4 影响 RVID 患者发病的危险因素分析

变量	β	SE	Wald χ^2	df	OR	95%CI	P
性别	0.096	0.105	0.836	1	1.101	0.245~4.946	0.315
妊娠时间	0.255	0.381	0.448	1	1.290	0.432~3.852	0.709
BMI	0.519	0.845	0.377	1	1.680	0.618~4.567	0.798
吸烟情况	0.183	0.281	0.424	1	1.201	0.316~4.567	0.723
miR-21-3p	1.085	0.513	4.473	1	2.961	1.687~5.196	0.000
miR-155-5p	0.811	0.425	3.641	1	2.251	1.284~3.946	0.000
TC	0.612	0.656	0.870	1	1.845	0.675~5.042	0.302
TG	0.751	0.793	0.897	1	2.119	0.711~6.315	0.281

续表 4 影响 RVID 患者发病的危险因素分析

变量	β	SE	Wald χ^2	df	OR	95%CI	P
HDL-C	0.183	0.324	0.319	1	1.201	0.236~6.116	0.834
LDL-C	-0.142	0.454	0.098	1	0.867	0.207~3.633	0.978
FPG	0.015	0.458	0.001	1	1.015	0.386~2.668	0.997
HbA1c	0.070	0.354	0.039	1	1.073	0.486~2.368	0.985
HOMA-IR	1.057	0.556	3.614	1	2.877	1.895~4.368	0.000

3 讨 论

在妊娠过程中,胎儿主要通过胎盘吸收来自母体的葡萄糖作为能量,随着妊娠时间延长,胎儿对葡萄糖需求量逐渐增高,导致孕妇对葡萄糖的代谢量增加^[8]。一些胰岛素分泌受限的孕妇,不能代偿这一生理需求,导致 GDM 疾病发生。目前临床多通过检测孕中期(妊娠 24~28 周)孕妇血糖对 GDM 疾病进行确诊^[9],尚缺少可在孕早期确诊或预测 GDM 疾病的生物标志分子。因此,探究 GDM 发病机制,寻找与疾病发生相关因子,可为 GDM 临床诊治和尽早干预提供新思路。

miRNA 可通过调节基因转录参与胎盘发育、细胞分化、血管生成等过程^[10-11]。研究发现,血液循环中 miRNAs 可作为潜在生物标志物应用于预测 GDM 疾病和 β 细胞功能障碍等并发症发生^[12-13]。研究表明,GDM 患者胎盘组织中 miR-508-3p 表达上调,miR-137、miR-33a 等表达下调,其中 miR-33a 等可通过调节 EGFR/PI3K 通路参与疾病发生,调控胎儿发育^[14]。MURALIMANO HARAN 等^[15]研究显示,miRNA-143 在 GDM 患者胎盘组织中表达下调,可通过调节胎盘中人类胎盘泌乳素、糖酵解酶、葡萄糖转运体 1 等的表达影响胎盘中线粒体功能和有氧糖酵解代谢^[15]。以上研究表明,多种 miRNAs 在 GDM 患者胎盘组织中表达异常,与 GDM 疾病发生有关,然而胎盘组织只能随分娩获取,对疾病的预测价值较小。

随着分子生物学研究广泛开展,循环系统中核苷酸等小分子在疾病诊断中的应用价值逐渐受到重视^[16]。研究发现,miR-155-5p 在糖尿病肾病患者血清中表达显著上调,与患者疾病严重程度有关^[17]。OLIVIERI 等^[18]研究发现,miR-21-5p 在 2 型糖尿病患者血清中表达上调,可反映患者血管炎症情况。以上提示血清 miR-155-5p、miR-21-3p 水平异常可能与糖尿病及其相关疾病有关。本研究发现 GDM 孕妇血清 miR-155-5p、miR-21-3p 水平均高于对照组,与 WANDER 等^[6]的报道一致,提示血清 miR-155-5p、miR-21-3p 水平升高可能参与 GDM 发生。进一步研究发现,血清 miR-155-5p、miR-21-3p 水平与 GDM 孕妇 TC、TG、LDL-C、FPG、HbA1c、HOMA-IR 水平呈正相关,与 HDL-C 水平呈负相关。研究表明,肥胖、

胰岛素抵抗等可能是导致 GDM 疾病发生的危险因素^[19-20]。推测血清 miR-21-3p、miR-155-5p 水平可能作为反映 GDM 疾病发生风险的生物指标。ROC 曲线结果显示,miR-21-3p 对 GDM 孕妇诊断的 AUC 为 0.774,miR-155-5p 对 GDM 孕妇诊断的 AUC 为 0.717,表明血清 miR-21-3p、miR-155-5p 水平对 GDM 孕妇与健康孕妇表现出较强的区分能力,提示检测孕妇血清 miR-21-3p、miR-155-5p 水平可用于对 GDM 疾病的初步筛查。进一步分析发现,血清 miR-21-3p 水平、miR-155-5p 水平和 HOMA-IR 是影响 GDM 疾病发生的独立危险因素,表明血清 miR-21-3p 水平、miR-155-5p 水平升高与 GDM 疾病发生有关,检测血清 miR-21-3p、miR-155-5p 水平可能可以用于预测 GDM 疾病的发生风险。

4 结 论

miR-21-3p、miR-155-5 在 GDM 孕妇血清中水平较高,对 GDM 有较高的诊断效能,是影响 GDM 疾病发生的独立危险因素。

参考文献

[1] DALL T M,YANG W,HALDER P,et al. The economic burden of elevated blood glucose levels in 2012:diagnosed and undiagnosed diabetes, gestational diabetes mellitus, and prediabetes[J]. Diabetes Care, 2014, 37 (12): 3172-3179.

[2] SACKS K N,FRIGER M,SHOHAM-VARDI I A,et al. Prenatal exposure to gestational diabetes mellitus as an Independent risk factor for long-term neuropsychiatric morbidity of the offspring[J]. Am J Obstet Gynecol, 2016,215(3):1-7.

[3] XU X,LIU Y,LIU D,et al. Prevalence and determinants of gestational diabetes mellitus;a cross-sectional study in China[J]. Int J Environ Res Public Health,2017,14(12): 1532-1544.

[4] LI Y,COOPER A,ODIBO I N,et al. Discrepancy in Insulin Regulation between Gestational Diabetes Mellitus Platelets and Placenta[J]. J Biol Chem, 2016, 291(18): 9657-9665.

[5] FU GUODONG,BRKIC J,HAYDER H,et al. MicroRNAs in human placental development and pregnancy complications[J]. Int J Mol Sci,2013,14(3):5519-5544.

- [6] WANDER P L, BOYKO E J, HEVNER K, et al. Circulating early-and mid-pregnancy microRNAs and risk of gestational diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 132(1):1-9.
- [7] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(Suppl 1):S81-S90.
- [8] 关怀,尚丽新. 妊娠期糖尿病流行现状[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2015, 31(1):91-94.
- [9] 杨慧霞. 妊娠期糖尿病的诊断变迁和血糖管理[J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6(12):919-921.
- [10] ZHU Y, TIAN F, LI H, et al. Profiling maternal plasma microRNA expression in early pregnancy to predict gestational diabetes mellitus[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2015, 130(1):49-53.
- [11] 陈丹玲,刘国成,梁海英,等. miRNA-206 和 IGF-1 在早发型子痫前期孕妇血清中的表达水平及临床意义[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2018, 25(6):79-83.
- [12] TRYGGESTAD J B, VISHWANATH A, JIANG S A, et al. Influence of gestational diabetes mellitus on human umbilical vein endothelial cell miRNA[J]. *Clin Sci*, 2016, 130(21):1955-1967.
- [13] PILLAR N, YOFFE L, HOD M, et al. The possible involvement of microRNAs in preeclampsia and gestational diabetes mellitus[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2015, 29(2):176-182.
- [14] LI J, SONG L, ZHOU L, et al. A microRNA signature in gestational diabetes mellitus associated with risk of macrosomia[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37(1):243-252.
- [15] MURALIMANO HARAN S, MALOYAN A, MYATT L. Mitochondrial function and glucose metabolism in the placenta with gestational diabetes mellitus: role of miR-143[J]. *Clin Sci*, 2016, 130(11):931-941.
- [16] CHITKARA D, MITTAL A, MAHATO R I. miRNAs in pancreatic cancer: therapeutic potential, delivery challenges and strategies[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2015, 81(10):34-52.
- [17] 王勾琴,王俭勤,梁耀军,等. 微小 RNA 在糖尿病肾病患者血清中的表达及临床意义[J]. *中华肾脏病杂志*, 2015, 31(7):503-508.
- [18] OLIVIERI F, SPAZZAFUMO L, BONAFE M, et al. MiR-21-5p and miR-126a-3p levels in plasma and circulating angiogenic cells: relationship with type 2 diabetes complications[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(34):35372-35382.
- [19] ARSHAD R, KARIM N, ARA HASAN J. Effects of insulin on placental, fetal and maternal outcomes in gestational diabetes mellitus[J]. *Pak J Med Sci*, 2014, 30(2):240-244.
- [20] PANTHAM P, AYE I L, POWELL T L. Inflammation in maternal obesity and gestational diabetes mellitus[J]. *Placenta*, 2015, 36(7):709-715.

(收稿日期:2019-03-18 修回日期:2019-07-02)

(上接第 2844 页)

- recurrent urinary tract infections[J]. *Biomed J*. 2016, 39(4):289-294
- [8] 李芒会,张利侠,胡淑玲. 不同检查方法对孕妇尿检测结果的比较分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2013, 28(3):112-113.
- [9] 王肖雁. 孕妇尿液沉渣检测的质量探讨及对策[J]. *中国现代药物应用*, 2017, 11(18):22-23.
- [10] 郭薇,孙凤军,邱学文,等. 尿路感染及其治疗药物的研究进展[J]. *中国药房*, 2017, 28(17):2441-2444.
- [11] 周斌峰,郑玉芳,谢文英. 尿沉渣分析仪、尿沉渣镜检和干化学法对检测尿液红细胞、白细胞的临床应用价值分析[J]. *临床合理用药杂志*, 2016, 9(36):103-104.
- [12] 刘贵建,程实. 尿路感染的实验室诊断进展[J]. *中华检验医学杂志*, 2009, 32(6):616-620
- [13] 易玲娟,贾晓君,张长春,等. 导管相关性尿路感染临床特点分析[J]. *医学研究杂志*, 2014, 43(1):121-123.
- [14] WILDE M H, MCMAHON J M, CREAN H F, et al. Exploring relationships of catheter associated urinary tract infection and blockage in people with long-term indwelling urinary catheters[J]. *J Clin Nurs*, 2017, 26(17/18):2558-2571.
- [15] HANNAN T J, TOTSICA M, MANSFIELD K J, et al. Host-pathogen checkpoints and population bottlenecks in persistent and intracellular uropathogenic *Escherichia coli* bladder infection[J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2012, 36(3):616-648.
- [16] 刘欣,赵曙光,白雪,等. 尿沉渣定量分析仪与尿干化学分析仪在尿液细胞检测中的联合应用[J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36(18):2679-2680.
- [17] 张程. 念珠菌尿路感染患者实施尿沉渣检验结果分析[J]. *中国实用医药*, 2016, 11(11):116-117.
- [18] MONSEN T, RYDEN P. Erratum to: a new concept and a comprehensive evaluation of SYSMEX UF-1000i flow cytometer to identify culture-negative urine specimens in patients with UTI[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2017, 36(9):1705.
- [19] 龙洪森,谭浩. UF-1000i 全自动尿沉渣分析仪检测尿红细胞白细胞的性能评价[J]. *实用医技杂志*, 2012, 19(8):794-797.
- [20] 谢珊珊. UF-100 尿沉渣分析、干化学分析及尿液培养联合检测在尿路感染诊断中的意义[J]. *医学检验与临床*, 2015, 26(4):22-24.
- [21] VAN DER ZWET W C, HESSELS J, CANBOLAT F, et al. Evaluation of the Sysmex UF-1000i[®] urine flow cytometer in the diagnostic work-up of suspected urinary tract infection in a Dutch general hospital[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2010, 48(12):1765-1771.

(收稿日期:2019-04-18 修回日期:2019-08-27)