

• 论 著 •

肺泡灌洗液中多种生物标志物的联合检测在呼吸机相关性肺炎早期诊断中的应用^{*}

谭家余¹, 麦志伟¹, 杨 博¹, 钟苑芳¹, 李景姍¹, 罗正超¹, 黄 湘^{2△}

1. 南方医科大学附属中山市博爱医院重症监护室, 广东中山 528403;

2. 广东省佛山市妇幼保健院检验科, 广东佛山 528200

摘 要:目的 通过检测肺泡灌洗液(BALF)中降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)、可溶性髓系细胞触发受体-1(sTREM-1)、穿透素-3(PTX3)和表面活性蛋白 D(SP-D)水平,探讨联合检测多项生物标志物在呼吸机相关性肺炎(VAP)中早期诊断的意义。方法 收集 2018 年 5 月至 2021 年 4 月中山市博爱医院重症监护室进行机械通气患者的临床资料,并采集患者上机时、确诊 VAP 时和脱机时的 BALF,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 BALF 中 CRP、sTREM-1、PTX3、SP-D 水平,采用罗氏电化学发光法检测 PCT 水平。以确诊 VAP 时的生物标志物水平绘制受试者工作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积(AUC),灵敏度和特异度,分析各项生物标志物联合检测对 VAP 诊断的价值。结果 VAP 组和非 VAP 组两组的年龄、性别、急性生理学和慢性健康状况评价(APACHE)Ⅱ评分及病种分类等指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者上机时 BALF 中生物标志物水平(PCT、CRP、sTREM-1、PTX3)均较低,但组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$);与上机时比较,确诊 VAP 时非 VAP 组 BALF 中 PTX3 水平升高($P<0.05$),但其他生物标志物水平变化均不明显($P>0.05$),而 VAP 组 BALF 中生物标志物水平均明显升高($P<0.05$);确诊 VAP 时,两组 PCT、sTREM-1、SP-D、PTX3 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$);与确诊 VAP 时比较,VAP 组脱机时 BALF 中生物标志物水平均明显降低($P<0.05$)。BALF 中除 CRP(AUC 为 0.546)外,PCT、SP-D、sTREM-1、PTX3 诊断 VAP 均有较好的准确性,AUC 分别为 0.803、0.762、0.697、0.804。对 BALF 中诊断 VAP 有意义的 4 个生物标志物按 AUC 由大到小进行联合检测,发现不同组合的 AUC 均在 0.8 以上,其中 PTX3+PCT+SP-D 的 AUC 最大,为 0.868。结论 联合检测 BALF 中生物标志物可提高 VAP 的早期诊断准确率,其中 PTX3+PCT+SP-D 组合最好。

关键词:呼吸机相关性肺炎; 肺泡灌洗液; 可溶性髓系细胞触发受体-1; 穿透素-3; 表面活性蛋白 D

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.10.013

中图法分类号:R563.1

文章编号:1673-4130(2022)10-1211-05

文献标志码:A

Application of combined detection of multiple biomarkers in bronchoalveolar lavage fluid in early diagnosis of ventilator-associated pneumonia^{*}

TAN Jiayu¹, MAI Zhiwei¹, YANG Bo¹, ZHONG Yuanfang¹, LI Jingshan¹,

LUO Zhengchao¹, HUANG Xiang^{2△}

1. Intensive Care Unit, Zhongshan Boai Hospital Affiliated to Southern Medical University,

Zhongshan, Guangdong 528403, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Foshan

Maternal and Child Health Hospital, Foshan, Guangdong 528200, China

Abstract: Objective To investigate the significance of combined detection of multiple biomarkers in the early diagnosis of ventilator-associated pneumonia (VAP) by detecting the levels of procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), soluble triggering receptor expression myeloid cells-1 (sTREM-1), penetran-3 (PTX3) and surfactant protein D (SP-D) in bronchoalveolar lavage fluid (BALF). **Methods** The clinical data of patients undergoing mechanical ventilation in the intensive care unit of Zhongshan Boai Hospital from May 2018 to April 2021 were collected. The BALF of patients was collected when they were on the machine, when VAP was diagnosed and when they were offline. The levels of CRP, sTREM-1, PTX3 and SP-D in BALF were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and PCT level was detected by Roche electrochem-

^{*} 基金项目:广东省自然科学基金项目(10151401501000001);广东省中山市社会公益科技研究项目(2019B1104)。

作者简介:谭家余,男,主任医师,主要从事呼吸重症研究。△ 通信作者,E-mail:28242174@qq.com。

iluminescence method. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn based on the biomarker levels at the time of diagnosis of VAP, and the area under the curve (AUC), sensitivity and specificity were calculated, and the value of the combined detection of each biomarker in the diagnosis of VAP was analyzed.

Results There was no significant difference in age, gender, acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II score and disease classification between the VAP group and the non-VAP group ($P>0.05$). The levels of biomarkers (PCT, CRP, sTREM-1, PTX3) in BALF were lower in the two groups when they were on the computer, but there was no significant difference between the two groups ($P>0.05$). Compared with the time of the machine, the level of PTX3 in the BALF of the non-VAP group increased when VAP was diagnosed ($P<0.05$), but the levels of other biomarkers did not change significantly ($P>0.05$), while the level of the biomarkers in the BALF of the VAP group were significantly increased ($P<0.05$). When VAP was diagnosed, there were significant differences in the levels of PCT, sTREM-1, SP-D and PTX3 between the two groups ($P<0.05$). Compared with the diagnosis of VAP, the levels of biomarkers in the BALF were significantly lower in the VAP group after weaning ($P<0.05$). In addition to CRP (AUC was 0.546) in BALF, PCT, SP-D, sTREM-1, and PTX3 had good accuracy in diagnosing VAP, with AUCs of 0.803, 0.762, 0.697, and 0.804, respectively. The four biomarkers meaningful for diagnosing VAP in BALF were jointly detected by AUC from large to small, and it was found that the AUC of different combinations were all above 0.8, and the AUC of PTX3+PCT+SP-D was the largest, which was 0.868. **Conclusion** Combined detection of biomarkers in BALF can improve the early diagnosis accuracy of VAP, and the combination of PTX3+PCT+SP-D is the best.

Key words: ventilator-associated pneumonia; bronchoalveolar lavage fluid; soluble triggering receptor expression myeloid cells-1; pentraxin-3; surfactant protein D

肺泡灌洗液(BALF)中生物标志物可能有助于各种感染疾病的早期诊断,包括呼吸机相关性肺炎(VAP)。但大多数研究的生物标志物是炎症标志物,缺乏特异性。近年来,研究表明与VAP有关的生物标志物较多,如巨噬细胞炎症蛋白-1 α 、白细胞介素-1 β 、粒细胞集落刺激因子、可溶性髓系细胞触发受体-1(sTREM-1)、联啡肽、纤溶酶原激活抑制物-1、穿透素-3(PTX3)、表面活性蛋白D(SP-D)等^[1-4]。本课题组既往研究显示中性粒细胞弹性蛋白酶可作为诊断VAP的指标之一,且与VAP的转归有关^[5]。但目前仍缺乏单一的确诊VAP的生物标志物。为此,本研究拟通过联合检测BALF中降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)、sTREM-1、PTX3和SPD等指标,来探讨多个生物标志物联合检测在诊断VAP中的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年5月至2021年4月在中山市博爱医院重症监护室进行机械通气治疗的患者587例。纳入标准:年龄 ≥ 14 岁;特重型颅脑损伤、脑出血、脑梗死、急性左心衰竭、心脏骤停、重度哮喘、急性呼吸窘迫综合征、脓毒症休克、重症胰腺炎等需要呼吸机支持的患者。排除标准:社区性肺炎、免疫系统疾病、肺部恶性肿瘤、肺结核和血液病等;通气时间 < 48 h;中途非VAP死亡;放弃治疗;临床资料不全者。VAP的诊断标准参照《中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018年

版)》^[6]相关标准。VAP患者46例,剔除符合排除标准,中途非VAP死亡和临床资料不全的患者,VAP组入组40例,同期非VAP组入组48例。本研究经该院医学伦理委员会批准。

1.2 方法 BLAF采集方法:用纤支镜把气道内痰吸尽,纤支镜远端送入段支气管开口处,注入生理盐水10 mL,随后负压吸引,将BLAF吸到无菌集痰器内。以1 500 r/min离心5 min,取上清液保存在 -80 $^{\circ}\text{C}$ 超低温冰箱内待测。在上机时、确诊VAP时和脱机时各采集BLAF 1次。用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测BALF中CRP、sTREM-1、PTX3、SP-D水平,试剂盒由武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司提供,采用罗氏电化学发光法检测PCT水平,试剂盒由罗氏诊断产品(上海)有限公司提供,具体步骤按试剂盒操作说明书进行。

收集患者临床资料,如年龄、性别、体温、痰量、氧合指标、痰细菌培养、机械通气时间、影像学结果和急性生理学和慢性健康状况评价(APACHE) II评分等。

1.3 统计学处理 采用SPSS23.0统计软件进行数据处理和分析,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析或 t 检验;不呈正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;以确诊VAP时的生物标志物水平绘制受试者工作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积

(AUC),灵敏度和特异度,分析各项生物标志物对 VAP 诊断的价值,然后对有意义的生物标志物进行联合检测,分析诊断 VAP 的价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组一般资料比较 两组的年龄、性别、APACHE II 评分及病种分类等指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 两组生物标志物水平比较 两组患者上机时 BALF 中生物标志物水平(PCT、CRP、sTREM-1、PTX3)均较低,但组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$);与上机时比较,确诊 VAP 时非 VAP 组 BALF 中 PTX3 水平升高($P<0.05$),但其他生物标志物水平变化均不明显($P>0.05$),而 VAP 组 BALF 中生物标志物水平均明显升高($P<0.05$);确诊 VAP 时,两组 PCT、sTREM-1、SP-D、PTX3 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$);与确诊 VAP 时比较,VAP 组脱机时 BALF 中生物标志物水平均明显降低($P<0.05$)。见表 2。

2.3 各生物标志物诊断 VAP 的价值分析 结果发现 BALF 中除 CRP(AUC 为 0.546,灵敏度为 0.36,特异度为 0.80)外,PCT、SP-D、sTREM-1、PTX3 诊断 VAP 均有较高的诊断价值,AUC 分别为 0.803、0.762、0.697、0.804,灵敏度分别为 0.75、0.78、0.76、

0.81,特异度分别为 0.78、0.60、0.58、0.60;对 BALF 中诊断 VAP 有意义的 4 个生物标志物(PTX3、PCT、SP-D、sTREM-1)按 AUC 由大到小进行联合检测,发现不同组合的 AUC 均在 0.8 以上,说明联合检测能够增加诊断 VAP 的准确性,其中 PTX3+PCT+SP-D 的 AUC 最大,为 0.868,PTX3+PCT 的 AUC 为 0.839,PTX3+PCT+SP-D+sTREM-1 的 AUC 为 0.863。见图 1。

表 1 两组一般资料比较				
组别	非 VAP 组 (n=48)	VAP 组 (n=40)	χ^2/t	P
性别(男/女,n/n)	30/18	24/16	0.810	0.058
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	47.52 $\pm$ 10.00	53.75 $\pm$ 10.24	1.447	0.152
APACHE II 评分($\bar{x}\pm s$,分)	21.33 $\pm$ 8.20	21.73 $\pm$ 8.37	0.221	0.526
病种分类(n)				
特重型颅脑损伤	16	12	2.636	0.917
脑出血、脑梗死	10	7		
急性左心衰	2	3		
心脏骤停	7	4		
重度哮喘	2	4		
急性呼吸窘迫综合征	4	5		
脓毒症休克	5	4		
其他	2	1		

表 2 两组生物标志物水平比较[$M(P_{25},P_{75})$]

组别	n	PCT(ng/mL)			CRP(mg/L)		
		上机时	确诊 VAP 时	脱机时	上机时	确诊 VAP 时	脱机时
非 VAP 组	48	0.04(0.03,0.05)	0.04(0.03,0.06)	0.04(0.03,0.05)	0.80(0.33,1.41)	0.81(0.46,2.10)	0.72(0.32,1.43)
VAP 组	40	0.03(0.02,0.04)	0.34(0.32,0.38) ^a	0.03(0.02,0.04) ^b	0.69(0.40,2.81)	0.89(0.42,4.27) ^a	0.55(0.29,2.44) ^b
Z		-1.725	-7.8222	-1.778	-0.511	-0.679	-0.147
P		0.084	<0.001	0.075	0.609	0.497	0.883

组别	n	sTREM-1(ng/mL)			SP-D(pg/mL)		
		上机时	确诊 VAP 时	脱机时	上机时	确诊 VAP 时	脱机时
非 VAP 组	48	6.33(0.25,17.93)	7.81(0.25,25.49)	5.44(1.44,13.38)	0.16(0.01,0.33)	0.16(0.01,0.45)	0.12(0.04,0.33)
VAP 组	40	5.54(3.02,18.79)	26.43(5.78,48.00) ^a	9.09(3.85,20.00) ^b	0.22(0.09,0.56)	0.52(0.22,1.33) ^a	0.22(0.09,0.56) ^b
Z		-0.630	-3.178	-1.888	-2.261	-4.221	-1.953
P		0.528	0.001	0.059	0.024	<0.001	0.051

组别	n	PTX3(pg/mL)		
		上机时	确诊 VAP 时	脱机时
非 VAP 组	48	36.02(16.59,71.44)	54.50(19.40,208.40) ^a	43.55(19.40,74.50) ^b
VAP 组	40	37.13(12.51,60.27)	408.69(193.09,646.50) ^a	40.52(17.42,76.02) ^b
Z		-0.855	-4.894	-0.314
P		0.393	<0.001	0.753

注:非 VAP 组数据为上机>48 h 至脱机时的最差值;与同组上机时比较,^a $P<0.05$;与同组确诊 VAP 时比较,^b $P<0.05$ 。

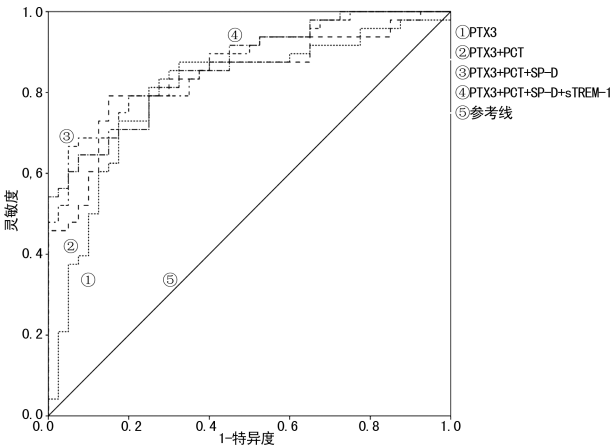


图 1 BALF 中 PCT、SP-D、sTREM-1、PTX3 单独及联合检测诊断 VAP 的 ROC 曲线

3 讨 论

VAP 是重症监护室一种常见的与机械通气有关的肺部感染,它的发生会加重患者原有病情,影响患者预后,甚至导致病死率升高,同时也可延长患者住院时间,增加住院费用。如何早期诊断 VAP,是 VAP 防治中的重中之重。如能早期发现,早期治疗,可减少治疗的成本,改善患者预后,同时减少抗菌药物的盲目使用。但由于 VAP 患者的临床症状和体征与其他重症患者相似,而目前尚缺乏快速理想的病原学诊断靶标,治疗主要依赖于经验用药。故寻找可诊断或判断 VAP 预后的生物学指标对于该病的及时治疗和改善预后意义重大。

众所周知,CRP 是一个最常见的炎症指标,与感染性和非感染性疾病均有关,缺乏特异性。有研究显示,检测 BALF 中 CRP 对 VAP 的诊断具有一定帮助,特别是动态监测其变化可以用来评估疾病的进程^[7]。本研究亦发现 VAP 组 BLAF 中 CRP 水平明显升高,但与非 VAP 组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。可能原因是 BLAF 中 CRP 要比血清中水平明显低,变化不明显,另外,CRP 缺乏特异性,患者原发病也可能引起 BLAF 中 CRP 水平升高。PCT 是一个很好的细菌性感染早期预测和疗效观察指标,有研究显示 BALF 中 PCT 诊断 VAP 的灵敏度为 55%,特异度为 80%,其水平随疾病的加重而升高、随疾病好转而降低^[8]。但丁磊等^[9]研究显示,在比较 VAP 组及非 VAP 组 BALF 中 PCT 和 CRP 水平时,未发现明显差异。本研究则发现,确诊 VAP 时,与非 VAP 组比较,VAP 组 BALF 中 PCT 水平升高,而且 VAP 好转后,PCT 水平明显降低($P<0.05$),与 SHOKRI 等^[8]研究类似。但是本研究在检测 BALF 中 PCT 水平时,尽管采用了目前准确率比较高的罗氏电化学发光法,但所有患者检测出的水平均较低,呈非正态分布,而且数值变化幅度没有血清 PCT 明

显,是否检测血清 PCT 诊断 VAP 准确性会更好,有待进一步研究。另外,本研究中 BALF 标本检测出的 CRP 和 PCT 水平均较低,是否与 BALF 中分泌不多有关,或者与标本保存时间过长蛋白质已经分解有关,值得进一步探讨。

sTREM-1 是一种免疫球蛋白,在肺泡巨噬细胞中选择性表达。自 GIBOT 等^[10]报道检测 BLAF 中 sTREM-1 水平可用于 VAP 的早期诊断以来,国内外学者相继进行了较多的研究,本课题组近期通过总结国内外公开发表的文献进行 Meta 分析得出了肺泡液中 sTREM-1 水平明显升高,可以作为 VAP 的早期诊断指标的结论^[11]。PTX3 也是一种急性时相反应蛋白,在早期炎症反应中发挥重要的调控作用。人体肺泡内皮细胞可以在促炎因子的作用下大量合成分泌,因此在 VAP 发生时 BALF 中可能检测到其明显变化。YE 等^[12]通过 Meta 分析发现 BALF 中 PTX3 诊断呼吸道感染的 AUC 为 0.89,BALF 中 PTX3 的检测有助于 VAP 的早期诊断。SP-D 是一种丰富的肺表面活性剂相关蛋白,在肺的局部防御和免疫调节等过程中起重要作用。SAID 等^[3]发现儿科机械通气患儿 BALF 中 SP-D 水平明显升高,而且与不同菌种有关,其变化先于临床肺部感染评分和 BALF 培养检测到的感染。本研究发现与上机时比较,诊断 VAP 时 VAP 组 BALF 中生物标志物水平(SP-D、sTREM-1、PTX3)均明显升高($P<0.05$)。与非 VAP 组比较,VAP 组诊断 VAP 时 SP-D、sTREM-1、PTX3 水平均明显升高($P<0.05$),VAP 临床治愈后上述标志物均明显降低($P<0.05$)。同时研究也发现,上述 3 个标志物在不同患者 BALF 中变化巨大,均呈非正态分布,因此数据分析时采用的均是非参数检验,这也提示对这类指标研究最佳临界值时要慎重,不同的标本来源得出的最佳临界值可能相差很大。

通过绘制 ROC 曲线分析发现,BALF 中除 CRP 外,PCT、SP-D、sTREM-1、PTX3 诊断 VAP,均有较好的准确性,AUC 分别为 0.803、0.762、0.697、0.804。进一步对上述 4 个生物标志物按 AUC 由大到小进行联合检测,发现不同组合的 AUC 均在 0.8 以上,其中 PTX3+PCT+SP-D 组合的 AUC 最大,为 0.868。说明联合检测能够增加诊断 VAP 的准确性。但本研究的样本量仍较少,采集标本的时间过长,对结果有一定影响。下一步宜进行多中心研究,统一标本采集方法,缩短标本采集时间,增加样本量,以便得出更有意义的结论。

综上所述,本研究提示 BALF 中 PCT、SP-D、sTREM-1、PTX3 诊断 VAP,均有较好的准确性,而上述 4 个指标的不同组合联合检测均能够进一步增

加诊断 VAP 的准确性,其中 PTX3+PCT+SP-D 组合最有意义。

参考文献

[1] TEKEREK N U, AKYILDIZ B N, ERCAL B D, et al. New biomarkers to diagnose ventilator associated pneumonia: pentraxin 3 and surfactant protein D[J]. Indian J Pediatr, 2018, 85(6): 426-432.

[2] AFIFY M H, SHAHEEN E A, EL-DAHDOUH S S, et al. Comparison between bronchoscopic BAL and nonbronchoscopic BAL in patients with VAP[J]. Gypitian J Chest Dis Tubercul, 2016, 65(1): 113-119.

[3] SAID A S, ABD-ELAZIZ M M, FARID M M, et al. Evolution of surfactant protein-D levels in children with ventilator-associated pneumonia[J]. Pediatr Pulmonol, 2012, 47(3): 292-299.

[4] BILGIN H, HALILOGLU M, YAMAN A, et al. Sequential measurements of pentraxin 3 serum levels in huseyin patients with ventilator-associated pneumonia: a nested case-control study[J]. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2018, 2018: 4074169.

[5] 梁添书, 邬敏志, 谭家余, 等. 中性粒细胞弹性蛋白酶对呼吸机相关性肺炎诊断及转归的评估价值[J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28(9): 17-21.

[6] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得

性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(4): 255-280.

[7] 孙雪东, 董金芳, 陆地, 等. 支气管肺泡灌洗液中的炎症因子在呼吸机相关性肺炎患者中的动态变化[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(15): 2189-2191.

[8] SHOKRI M, GHASEMIAN R, BAYANI M, et al. Serum and alveolar procalcitonin had a weak diagnostic value for ventilator-associated pneumonia in patients with pulmonary infection score ≥ 6 [J]. Rom J Intern Med, 2018, 56(1): 9-14.

[9] 丁磊, 王振洲. 降钙素原联合临床肺部感染评分在呼吸机相关性肺炎早期诊断中的应用[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(4): 418-422.

[10] GIBOT S, CRAVOISY A. Soluble form of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a marker of microbial infection[J]. Clin Med Res, 2004, 2(3): 181-187.

[11] 谭家余, 黄湘, 邬敏志, 等. 肺泡液可溶性髓系细胞触发受体-1 水平对呼吸机相关性肺炎早期诊断价值的 Meta 分析[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(9): 1067-1073.

[12] YE W, HUANG Q D, TANG T Y, et al. Diagnostic value of pentraxin 3 in respiratory tract infections: a meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(14): e19532.

(收稿日期: 2021-10-12 修回日期: 2022-01-28)

(上接第 1210 页)

[8] SINGNOI W, WANAPIRAK C, SEKARARITHI R, et al. A cohort study of the association between maternal serum Inhibin-A and adverse pregnancy outcomes: a population-based study[J]. BMC Pregnancy Childb, 2019, 19(1): 124.

[9] American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force. Hypertension in pregnancy[J]. Obstet Gynecol, 2013, 122(5): 1122-1131.

[10] DADELSZEN P, MAGEE L A. Preventing deaths due to the hypertensive disorders of pregnancy[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2016, 36: 83-102.

[11] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014[J]. Diabetes Care, 2014, 37(1): 14-80.

[12] TUL N, PUSENJAK S, OSREDKAR J, et al. Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free-betaHCG, PAPP-A and inhibin-A[J]. Prenatal Diag, 2003, 23(12): 990-996.

[13] DUGOFF L, HOBBS J C, MALONE F D, et al. Quad screen as a predictor of adverse pregnancy outcome[J]. Obstet Gynecol, 2005, 106(2): 260-267.

[14] XU Y T, SHEN M H, JIN A Y, et al. Maternal circulating levels of transforming growth factor- β superfamily and its soluble receptors in hypertensive disorders of

pregnancy[J]. Int J Obstet, 2017, 137(3): 246-252.

[15] ECHE S, MACKRAJ I, MOODLEY J. Circulating fetal and total cell-free DNA, and sHLA-G in black South African women with gestational hypertension and pre-eclampsia[J]. Hypertens Pregnancy, 2017, 36(4): 295-301.

[16] NERENBERG K A, PARK A L, VIGOD S N. Long-term risk of a seizure disorder after eclampsia[J]. Obstet Gynecol, 2017, 130(6): 1327-1333.

[17] PRAKASH A, LAIRD S, TUCKERMAN E, et al. Inhibin A and activin A may be used to predict pregnancy outcome in women with recurrent miscarriage[J]. Fertil Steril, 2005, 83(6): 1758-1763.

[18] SEHAT Z, GOSHETASBI A, TAHERI AMIN M. Investigating association between second trimester maternal serum biomarkers and pre-term delivery[J]. Iran J Reprod Med, 2013, 11(2): 127-132.

[19] BETA J, AKOLEKAR R, VENTURA W, et al. Prediction of spontaneous preterm delivery from maternal factors, obstetric history and placental perfusion and function at 11-13 weeks[J]. Prenatal Diag, 2011, 31(1): 75-83.

(收稿日期: 2021-12-12 修回日期: 2022-02-28)