

• 论 著 •

血清 HCG、D-二聚体、G-CSF 联合检测对反复 种植失败患者妊娠结局的预测价值*

叶旭鑫¹, 张 昭², 袁玉清¹

东莞市人民医院; 1. 检验科; 2. 生殖医学科, 广东东莞 523000

摘要:目的 探讨反复种植失败(RIF)患者血清人绒毛膜促性腺激素(HCG)、D-二聚体、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)水平对妊娠结局的预测价值。方法 选取2019年5月至2022年5月在该院进行体外受精-胚胎移植的RIF患者80例作为研究对象,根据是否发生不良妊娠结局分为妊娠结局良好组(48例)与妊娠结局不良组(32例)。检测不同妊娠阶段(验孕日、孕早期、孕中期、孕晚期)RIF患者血清HCG、D-二聚体、G-CSF水平;采用Spearman相关分析血清中HCG、D-二聚体、G-CSF水平与妊娠结局的相关性;采用多因素Logistic回归分析RIF患者妊娠结局的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清HCG、D-二聚体、G-CSF水平对RIF患者妊娠结局的预测价值。结果 80例RIF患者中共有32例发生不良妊娠,其中早产和宫内窘迫是最常见的不良妊娠结局。RIF患者不同妊娠阶段血清HCG水平逐渐降低,血清D-二聚体、G-CSF水平逐渐升高($P < 0.05$)。不同妊娠阶段妊娠结局不良组血清HCG水平低于妊娠结局良好组($P < 0.05$),血清D-二聚体与G-CSF水平高于妊娠结局良好组($P < 0.05$)。血清HCG水平与妊娠结局不良呈负相关($r = -0.506, P < 0.05$),血清D-二聚体、G-CSF水平与妊娠结局不良呈正相关($r = 0.498, 0.542, P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示,HCG、D-二聚体、G-CSF水平是RIF患者妊娠结局不良的影响因素($P < 0.05$)。血清HCG、D-二聚体、G-CSF单独及联合预测RIF患者妊娠结局的曲线下面积分别为0.877、0.947、0.911和0.971,灵敏度分别为88.10%、88.10%、90.48%和95.24%,特异度分别为81.58%、97.37%、76.32%和89.47%,三者联合检测可提高预测效能($P < 0.05$)。结论 血清HCG、D-二聚体、G-CSF水平联合检测可以有效预测RIF患者的妊娠结局。

关键词:反复种植失败; 人绒毛膜促性腺激素; D-二聚体; 粒细胞集落刺激因子; 妊娠结局

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.24.019

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2023)24-3041-05

文献标志码:A

Predictive value of combined detection of serum HCG, D-dimer and G-CSF for pregnancy outcome in patients with recurrent implantation failure*

YE Xuxin¹, ZHANG Zhao², YUAN Yuqing¹

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Reproductive Medicine, Dongguan City People's Hospital, Dongguan, Guangdong 523000, China

Abstract: Objective To investigate the predictive value of serum human chorionic gonadotropin (HCG), D-dimer and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) levels for pregnancy outcome in patients with recurrent implantation failure (RIF). **Methods** A total of 80 RIF patients who underwent in vitro fertilization-embryo transfer in this hospital from May 2019 to May 2022 were selected as the research objects. According to the occurrence of adverse pregnancy outcomes, they were divided into a good pregnancy outcome group (48 cases) and a poor pregnancy outcome group (32 cases). The levels of serum HCG, D-dimer and G-CSF in RIF patients at different pregnancy stages (the day of pregnancy test, the first trimester, the second trimester and the third trimester) were detected. Spearman correlation was used to analyze the correlation between serum levels of HCG, D-dimer, and G-CSF and pregnancy outcomes. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of pregnancy outcome in patients with RIF. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of serum HCG, D-dimer and G-CSF levels for pregnancy outcome in patients with RIF. **Results** Adverse pregnancy occurred in 32 cases of 80 patients with RIF, and preterm birth and intrauterine distress were the most common adverse pregnancy outcomes. The RIF patients

* 基金项目:东莞市社会发展科技项目(20211800903472)。

作者简介:叶旭鑫,男,主管技师,主要从事临床医学检验技术相关研究。

with different stages of pregnancy serum HCG levels gradually decreased, serum D-dimer, G-CSF level increased ($P < 0.05$). At different stages of pregnancy, the level of serum HCG in the poor pregnancy outcome group was lower than that in the good pregnancy outcome group ($P < 0.05$), and the levels of serum D-dimer and G-CSF were higher than those in the good pregnancy outcome group ($P < 0.05$). The level of serum HCG was negatively correlated with the adverse pregnancy outcome ($r = -0.506, P < 0.05$), and the levels of serum D-dimer and G-CSF were positively correlated with the adverse pregnancy outcome ($r = 0.498, 0.542, P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that HCG, D-dimer and G-CSF levels were the influencing factors of poor pregnancy outcome in patients with RIF ($P < 0.05$). Serum HCG, D-dimer, G-CSF patients with single and combined forecast RIF area under the curve of the pregnancy outcomes were 0.877, 0.947, 0.911 and 0.971, the sensitivity were 88.10%, 88.10%, 90.48% and 95.24% respectively, the specificity were 81.58%, 97.37%, 76.32% and 89.47%, respectively. The combined detection of the three markers could improve the prediction efficiency ($P < 0.05$). **Conclusion** The combined detection of serum HCG, D-dimer and G-CSF levels can effectively predict the pregnancy outcome of patients with RIF.

Key words: recurrent implantation failure; human chorionic gonadotropin; D-dimer; granulocyte colony-stimulating factor; pregnancy outcome

目前我国育龄夫妇的不孕症发生率约为 10%^[1]。虽然辅助生殖技术帮助了许多不孕夫妇成功怀孕,但接受辅助生殖技术的不孕夫妇中有 10%~15%在多次体外受精-胚胎移植(IVF-ET)周期后未能怀孕^[2],这些患者被定义为反复种植失败(RIF)患者。不孕症诊断及治疗过程不仅给患者家庭增加经济负担,同时还可能面临社会舆论,使患者产生一定心理压力。RIF 的病因复杂,主要包括遗传异常、内分泌紊乱、生殖道解剖结构异常、感染或某些自身免疫性疾病及易栓症等^[3]。如何预测、改善 RIF 患者的治疗结局,提高种植成功率一直是研究的热点问题。人绒毛膜促性腺激素(HCG)作为最早人胚胎源的信号,与胚胎着床关系最为密切^[4]。D-二聚体作为机体高凝状态及血栓形成的重要标志物,在健康妊娠女性中随着孕周的增加,D-二聚体水平呈逐渐升高的趋势^[5]。粒细胞集落刺激因子(G-CSF)作为调节子宫内膜免疫细胞功能的细胞因子,可以提高子宫内膜容受性、胚胎着床率,降低复发性流产,在母体和胚胎之间发挥着重要的作用^[6]。因此,本研究检测 RIF 患者血清 HCG、D-二聚体、G-CSF 水平,探讨其与妊娠结局的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 5 月至 2022 年 5 月在本院进行 IVF-ET 的 RIF 患者 80 例作为研究对象,年龄 25~38 岁,平均(31.59±3.64)岁。纳入标准:(1)符合 RIF 诊断标准^[7],既往移植≥3 次高质量胚胎或多次移植≥10 个胚胎仍然未能获得临床妊娠者。(2)尿检日 HCG 结果为阳性。(3)患者卵巢功能正常;(4)未接受抗凝治疗,如阿司匹林、低分子量肝素注射液;(5)患者超声或腹腔镜检查结果正常;(6)夫妻双方染色体核型分析结果正常;(7)患者进行 IVF-ET 后妊娠成功到中晚期;(8)患者临床资料完整。排除标准:(1)患者存在生殖道感染和生殖器畸形;(2)有遗传学疾病或家族遗传史;(3)合并心血管疾病及

自身免疫性疾病;(4)心、肝、肾等重要脏器功能障碍;(5)精神、认知存在障碍。本研究经过本院伦理委员会批准。已获得所有参与者的知情同意。根据是否发生不良妊娠结局分为妊娠结局良好组与妊娠结局不良组。

1.2 方法 分别在 2 周(验孕日)、6~<13 周(孕早期)、13~<25 周(孕中期)和 25~37 周(孕晚期)对所有 RIF 患者进行常规孕检。采集 RIF 患者肘静脉血 6 mL,分别加至枸橼酸钠抗凝管和促凝剂管中混合均匀。以 3 000 r/min 离心 10 min,取上层血浆、血清备用。采用化学发光法检测血清 HCG,免疫比浊法检测血 D-二聚体,酶联免疫吸附试验检测血清 G-CSF 水平,具体操作步骤严格按照各试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 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,两组比较采用 t 检验,多组比较采用单因素方差分析;血清中 HCG、D-二聚体、G-CSF 水平与妊娠结局的相关性分析采用 Spearman 相关;采用多因素 Logistic 回归分析 RIF 患者妊娠结局的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 HCG、D-二聚体、G-CSF 水平对 RIF 患者妊娠结局的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 妊娠结局 80 例 RIF 患者中有 48 例妊娠结局良好(妊娠结局良好组),有 32 例发生不良妊娠(妊娠结局不良组),其中妊娠结局不良组中早产 12 例(15.00%),宫内窘迫 10 例(12.50%),产后出血 3 例(3.75%),巨大儿 1 例(1.25%),低体重儿 6 例(7.50%)。

2.2 不同妊娠阶段血清 HCG、D-二聚体、G-CSF 水平比较 验孕日、孕早期、孕中期、孕晚期血清 HCG 水平逐渐降低,血清 D-二聚体与 G-CSF 水平逐渐升高($P < 0.05$)。妊娠结局不良组各阶段血清 HCG 水

平低于妊娠结局良好组 ($P < 0.05$), 血清 D-二聚体与 G-CSF 水平高于妊娠结局良好组 ($P < 0.05$)。见表 1~3。

表 1 不同妊娠阶段血清 HCG 水平变化 ($\bar{x} \pm s$, mIU/mL)

妊娠阶段	妊娠结局良好组 (n=48)	妊娠结局不良组 (n=32)	t	P
验孕日	26 546.27±5 427.56	20 846.37±3 415.29	5.279	<0.001
孕早期	23 598.59±4 159.26	15 285.56±1 854.92	10.608	<0.001
孕中期	16 569.62±2 569.18	12 654.34±1 559.63	7.716	<0.001
孕晚期	12 538.26±1 894.25	7 652.81±896.28	13.590	<0.001
F	138.357	210.708		
P	<0.001	<0.001		

表 2 不同妊娠阶段血清 D-二聚体水平变化 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

妊娠阶段	妊娠结局良好组 (n=48)	妊娠结局不良组 (n=32)	t	P
验孕日	185.64±25.62	275.45±51.45	10.343	<0.001
孕早期	247.21±45.36	413.52±68.26	13.106	<0.001
孕中期	524.27±72.65	752.14±85.29	12.814	<0.001
孕晚期	804.23±105.49	956.27±123.98	5.885	<0.001
F	808.805	413.363		
P	<0.001	<0.001		

表 3 不同妊娠阶段血清 G-CSF 水平变化 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

妊娠阶段	妊娠结局良好组 (n=48)	妊娠结局不良组 (n=32)	t	P
验孕日	119.89±15.34	156.47±24.18	8.286	<0.001
孕早期	256.48±34.26	296.75±43.26	4.632	<0.001
孕中期	365.42±45.29	458.34±59.24	7.938	<0.001
孕晚期	485.06±56.28	675.89±76.24	12.874	<0.001
F	555.620	710.563		
P	<0.001	<0.001		

2.3 血清 HCG、D-二聚体、G-CSF 水平与妊娠结局的相关性 血清 HCG 水平与妊娠结局不良呈负相关 ($r = -0.506, P < 0.05$); 血清 D-二聚体、G-CSF 水平与妊娠结局不良呈正相关 ($r = 0.498, 0.542, P < 0.05$)。见表 4。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 RIF 患者妊娠结局不

良的影响因素 以 RIF 患者妊娠结局为因变量, 以血清 HCG、D-二聚体、G-CSF 水平为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示 HCG、D-二聚体、G-CSF 是 RIF 患者妊娠结局不良的影响因素 ($P < 0.05$)。见表 5。

2.5 血清 HCG、D-二聚体、G-CSF 对 RIF 患者妊娠结局的预测价值 绘制验孕日血清 HCG、D-二聚体、G-CSF 水平预测 RIF 患者妊娠结局的 ROC 曲线, 结果显示, 血清 HCG、D-二聚体、G-CSF 单独及联合预测 RIF 患者妊娠结局的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.877、0.947、0.911 和 0.971, 灵敏度分别为 88.10%、88.10%、90.48% 和 95.24%, 特异度分别为 81.58%、97.37%、76.32% 和 89.47%, 三者联合可提高预测效能 ($P < 0.05$)。见表 6、图 1。

表 4 血清 HCG、D-二聚体、G-CSF 水平与妊娠结局的相关性

指标	r	P
HCG	-0.506	0.015
D-二聚体	0.498	0.021
G-CSF	0.542	0.034

表 5 RIF 患者妊娠结局不良的影响因素

指标	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
HCG	-0.138	0.065	4.515	0.034	0.871	0.767~0.989
D-二聚体	0.753	0.164	21.100	<0.001	2.124	1.540~2.929
G-CSF	0.580	0.264	4.817	0.028	1.785	1.064~2.995

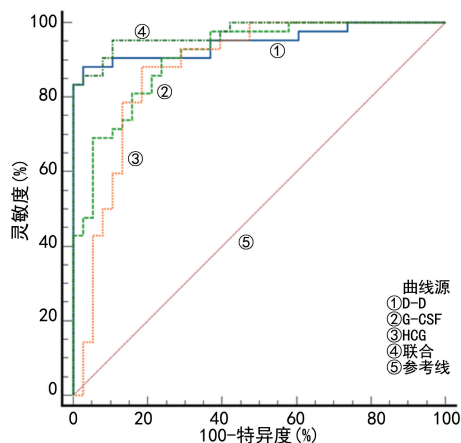


图 1 血清 HCG、D-二聚体、G-CSF 预测妊娠结局的 ROC 曲线

表 6 血清 HCG、D-二聚体、G-CSF 对妊娠结局的预测价值

项目	AUC	95%CI	最佳截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数
HCG	0.877	0.785~0.940	2343.02 mIU/mL	88.10	81.58	0.6967
D-二聚体	0.947	0.872~0.985	215.85 ng/mL	88.10	97.37	0.8546
G-CSF	0.911	0.826~0.963	125.40 pg/mL	90.48	76.32	0.6679
联合预测	0.971	0.907~0.996	—	95.24	89.47	0.8471

注: — 为此项无数据。

3 讨 论

尽管现代医学在将 IVF-ET 应用于不孕患者的治疗方面取得了巨大进展,但 RIF 患者胚胎移植的成功率只有 30%,对育龄夫妇及其家庭造成巨大的心理和经济负担^[8-9],迫切需要寻求新的手段来提高种植成功率。成功植入取决于胚胎质量和子宫内膜容受性,子宫内膜容受性是一个复杂的过程,涉及许多分子的参与和调节,包括细胞因子、生长因子、黏附分子和细胞骨架蛋白等^[10]。RIF 患者大多有子宫内膜容受性障碍,有研究报道了改善子宫内膜容受性的方法,包括低剂量阿司匹林治疗、宫内输注 HCG 或 G-CSF 等^[11],但是低妊娠成功率问题始终没有得到有效解决,因此寻找可以有效预测 RIF 患者妊娠结局的血清学指标,及时采取措施改善妊娠结局至关重要。

HCG 是由合体滋养层产生的一种糖蛋白,维持发育中胎盘的血液供应,并作为调节着床、侵袭和细胞生长的自分泌因子发挥作用^[12]。HCG 水平在绒毛膜羊膜炎孕妇中表达异常,可以预测胎膜早破和新生儿结局^[13]。宫外孕早期、胚胎着床环境差、绒毛发育异常、HCG 分泌减少等,可降低黄体分泌的雌二醇和孕酮水平,导致子宫内膜得不到滋养^[14]。研究发现 HCG 在子痫前期的孕妇血清中水平升高,可以有效预测子痫前期的发生^[15]。本研究发现 RIF 患者不同妊娠阶段血清 HCG 水平逐渐降低,各阶段妊娠结局不良组血清 HCG 水平低于妊娠结局良好组,提示 HCG 水平的高低与不良妊娠结局的发生有关。

D-二聚体作为机体高凝状态及血栓形成的重要标志物,在健康妊娠女性中随着孕周的增加,水平呈逐渐升高的趋势^[16]。王婧彦等^[17]研究发现多囊卵巢综合征患者行 IVF-ET 后,妊娠丢失组患者的 D-二聚体水平高于未丢失组。周凌云等^[18]研究发现在不同妊娠时期妊娠结局不良组血清 D-二聚体水平高于正常妊娠结局组。本研究发现 RIF 患者不同妊娠阶段血清 D-二聚体水平逐渐升高,各阶段妊娠结局不良组血清 D-二聚体水平高于妊娠结局良好组,提示 D-二聚体水平的高低与不良妊娠结局的发生有关。

G-CSF 是一种氨基酸多肽,主要刺激具有高亲和力受体的多形核粒细胞,可以调节子宫内膜容受性和免疫细胞,对滋养层生长和胎盘代谢具有积极影响^[19]。研究发现 G-CSF 在胎膜早破患者中的血清水平明显高于正常妊娠孕妇^[20-21]。本研究发现 RIF 患者不同妊娠阶段血清 G-CSF 水平逐渐升高,各阶段妊娠结局不良组血清 G-CSF 水平高于妊娠结局良好组,提示 G-CSF 水平的高低与不良妊娠结局的发生有关。

Spearman 相关分析显示,血清 HCG 水平与妊娠

结局不良呈负相关($P < 0.05$),血清 D-二聚体、G-CSF 水平与妊娠结局不良呈正相关($P < 0.05$)。血清 HCG、D-二聚体、G-CSF 单独及联合预测 RIF 患者妊娠结局的 AUC 分别为 0.877、0.947、0.911 和 0.971,灵敏度分别为 88.10%、88.10%、90.48% 和 95.24%,特异度分别为 81.58%、97.37%、76.32% 和 89.47%,三者联合可提高预测效能($P < 0.05$),提示血清 HCG、D-二聚体、G-CSF 联合可用于 RIF 患者妊娠结局的预测。

综上所述,不同妊娠结局的 RIF 患者血清 HCG、D-二聚体、G-CSF 水平不同,三者联合检测可以有效预测 RIF 患者的妊娠结局。

参考文献

- [1] 唐文豪,李彦伶,黄麒榕,等.我国不孕症女性心理体验质性研究的系统评价和 Meta 整合[J].解放军护理杂志,2021,38(7):16-19.
- [2] 全松,刘婧.反复种植失败的定义及影响因素[J].实用妇产科杂志,2018,34(5):321-324.
- [3] YANG W, SUN Q, ZHOU Z, et al. Coagulation parameters predictive of repeated implantation failure in Chinese women: a retrospective study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(48): e23320.
- [4] 张华坤,付志红,刘庆芝,等. hCG 共培养自体 PBMCs 宫腔灌注治疗反复种植失败及相关机制的研究[J].实用妇产科杂志,2019,35(5):357-361.
- [5] 陈潇,王兰兰,辛刚. D-二聚体在妊娠期临床应用中的研究现状[J].现代妇产科进展,2022,31(4):313-315.
- [6] 温惠慧,纪亚忠.粒细胞集落刺激因子免疫调节胚胎植入的研究进展[J].生殖医学杂志,2017,26(7):730-734.
- [7] 刘道英,张建伟.反复种植失败诊断标准的研究进展[J].国际生殖健康/计划生育杂志,2019,38(5):397-400.
- [8] COUGHLAN C, LEDGER W, WANG Q, et al. Recurrent implantation failure: definition and management[J]. *Reprod Biomed Online*, 2014, 28(1): 14-38.
- [9] BUSNELLI A, RESCHINI M, CARDELLICCHIO L, et al. How common is real repeated implantation failure? An indirect estimate of the prevalence[J]. *Reprod Biomed Online*, 2020, 40(1): 91-97.
- [10] XU Y, HAO C, FANG J, et al. Intrauterine perfusion of autologous platelet-rich plasma before frozen-thawed embryo transfer improves the clinical pregnancy rate of women with recurrent implantation failure[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 850002.
- [11] 李一凡,孔娜,蒋玥,等.反复种植失败的治疗新进展[J].生殖医学杂志,2022,31(1):123-129.
- [12] 田春漫,陈波.固肾安胎丸联用黄体酮对先兆流产患者血清 β -HCG, P, E2 和 CA125 水平的影响[J].中国中药杂志,2016,41(2):321-325.

- 征的相关性[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(8): 1-5.
- [6] YU B, LUO F, SUN B, et al. KAT6A acetylation of SMAD3 regulates myeloid-derived suppressor cell recruitment, metastasis, and immunotherapy in triple-negative breast cancer[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(20): e2100014.
- [7] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 1979-1991.
- [8] 颜纯, 王慕逊. 小儿内分泌学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 104-107.
- [9] 张蕾, 刘丽君, 李金英, 等. 来曲唑改善青春期特发性矮小症男童身高的疗效观察[J]. *实用医学杂志*, 2021, 37(3): 369-373.
- [10] 蒋芬, 陈伟楚, 何春霞. 特发性矮小症患者血清 IGF-1、皮质醇、hGH 变化及其临床意义[J]. *中国妇幼健康研究*, 2021, 32(2): 225-228.
- [11] YUAN J, DU Z, WU Z, et al. A novel diagnostic predictive model for idiopathic short stature in children[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12(1): 721812.
- [12] 陆蓓. 重组人骨形态发生蛋白-9 对牙牙周膜成纤维细胞成骨分化的影响[J]. *口腔医学研究*, 2018, 34(8): 857-861.
- [13] SUBILEAU M, MERDZHANOVA G, CIAIS D, et al. Bone morphogenetic protein 9 regulates early lymphatic-specified endothelial cell expansion during mouse embryonic stem cell differentiation[J]. *Stem Cell Reports*, 2019, 12(1): 98-111.
- [14] YING H, FANG M, HANG Q Q, et al. Pirfenidone modulates macrophage polarization and ameliorates radiation-induced lung fibrosis by inhibiting the TGF- β 1/Smad3 pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(18): 8662-8675.
- [15] HUANG C, HU F, SONG D, et al. EZH2-triggered methylation of SMAD3 promotes its activation and tumor metastasis[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(5): e152394.
- [16] LIU X, DU Z, YI X, et al. Circular RNA circANAPC2 mediates the impairment of endochondral ossification by miR-874-3p/SMAD3 signalling pathway in idiopathic short stature[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(7): 3408-3426.
- [17] EL-GAZZAR A, KANG H, FRATZL-ZELMAN N, et al. SMAD3 mutation in LDS3 causes bone fragility by impairing the TGF- β pathway and enhancing osteoclastogenesis[J]. *Bone Rep*, 2022, 17: 101603.
- [18] UMEZU T, NAKAMURA S, SATO Y, et al. Smad2 and Smad3 expressed in skeletal muscle promote immobilization-induced bone atrophy in mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 582: 111-117.
- (收稿日期: 2023-05-02 修回日期: 2023-09-28)
- (上接第 3044 页)
- [13] 谢萍, 肖燕, 罗汝琼, 等. B 族链球菌孕妇感染血清炎症因子、Th1/Th2、 β -hCG 的变化及其对胎膜早破、妊娠结局的预测价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(21): 78-85.
- [14] 周慧丽, 米婉琴, 向红. 经阴道彩色多普勒超声在宫内妊娠及异位妊娠中的诊断价值[J]. *中国医刊*, 2016, 51(8): 68-72.
- [15] 杨斌, 张建武. ROC 曲线分析妊娠相关血浆蛋白 A、游离雌三醇、 β -人绒毛膜促性腺激素对子痫前期的诊断价值[J]. *蚌埠医学院学报*, 2018, 43(6): 793-796.
- [16] BABOOLALL U, ZHA Y, GONG X, et al. Variations of plasma D-dimer level at various points of normal pregnancy and its trends in complicated pregnancies: a retrospective observational cohort study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(23): e15903.
- [17] 王婧彦, 王宁波, 于晓娜. 血清 D-D、VEGF 水平与多囊卵巢综合征不孕女性 IVF-ET 后妊娠丢失的相关性[J]. *实验与检验医学*, 2022, 40(1): 90-94.
- [18] 周凌云, 罗霞, 王毅. 妊娠不同时期血清 D-二聚体、孕酮、 β -hCG 水平对不良妊娠结局的预测价值[J]. *中国卫生检验杂志*, 2019, 29(12): 1463-1465.
- [19] SCARPELLINI F, KLINGER F G, ROSSI G, et al. Immunohistochemical study on the expression of G-CSF, G-CSFR, VEGF, VEGFR-1, Foxp3 in first trimester trophoblast of recurrent pregnancy loss in pregnancies treated with G-CSF and controls[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 21(1): 285.
- [20] 周斌, 梁菁苹, 丁仁波, 等. 血清 TNF- α 与 Npt 和 G-CSF 对胎膜早破合并羊膜腔感染的诊断分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(19): 4504-4506.
- [21] 段一丁, 冀涛, 王新彦, 等. 脐血和羊水中 TNF- α 、G-CSF、MCP-1、S100B 蛋白水平检测用于诊断胎膜早破胎儿脑损伤的效果研究[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(10): 1607-1610.
- (收稿日期: 2023-05-10 修回日期: 2023-10-20)