

• 论 著 •

特发性矮小症患儿血清 BMP9、SMAD3 表达与生长发育和骨龄相关指标的关系

董一慧^{1,2}, 孙立华², 孙莉莉^{3△}

1. 青岛大学附属第七临床医学院, 山东青岛 266000; 2. 青岛市第八人民医院儿科, 山东青岛 266100;
3. 青岛大学附属妇女儿童医院肾脏免疫科, 山东青岛 266034

摘要:目的 探讨特发性矮小症(ISS)患儿血清骨形态发生蛋白(BMP)9 和果蝇母亲对抗脑脊髓瘫痪蛋白(SMAD)3 水平与生长发育和骨龄相关指标的关系。方法 选取 2020 年 9 月至 2022 年 9 月青岛市第八人民医院收治的 ISS 患儿 110 例作为 ISS 组, 同期选取 110 例该院的体检健康儿童作为对照组, 比较两组血清 BMP9、SMAD3 水平。采用 Pearson 相关分析 BMP9、SMAD3 水平与 ISS 患儿性发育状态、身高、体重、体重指数(BMI)、骨钙素(Ost)、瘦素(Leptin)、骨龄指数(BAI)、骨龄年龄差(BAD)的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 BMP9、SMAD3 对 ISS 的诊断价值。采用多因素 Logistic 回归分析影响 ISS 发生的因素。结果 与对照组比较, ISS 组血清 BMP9 水平升高, SMAD3 水平降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组与 ISS 组性发育状态、BMI、BAI、BAD 及 Ost、Leptin 水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。相关性分析结果显示, ISS 患儿 BMP9 水平与 SMAD3、性发育状态、身高、体重、BMI、Ost、Leptin、BAI、BAD 均呈负相关($r = -0.497, -0.523, -0.447, -0.486, -0.501, -0.465, -0.502, -0.434, -0.520, P < 0.05$); 血清 SMAD3 水平与性发育状态、身高、体重、BMI、Ost、Leptin、BAI、BAD 均呈正相关($r = 0.432, 0.458, 0.431, 0.465, 0.503, 0.467, 0.515, 0.527, P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示, BMP9、SMAD3 联合检测 ISS 的曲线下面积高于二者单独检测($Z = 2.774, 2.958, P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示, 血清 BMP9 水平是影响 ISS 发生的独立危险因素, SMAD3 水平为独立保护因素($P < 0.05$)。结论 ISS 患儿血清 BMP9 水平升高, SMAD3 水平降低, 并且二者与 ISS 患儿生长发育和骨龄相关指标密切相关, 可作为评估 ISS 患儿病情的分子标志物。

关键词:特发性矮小症; 骨形态发生蛋白 9; 果蝇母亲对抗脑脊髓瘫痪蛋白 3

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.24.020

中图法分类号:R725.9

文章编号:1673-4130(2023)24-3045-05

文献标志码:A

Relationship between serum BMP9 and SMAD3 expression and growth and bone age in children with idiopathic short stature

DONG Yihui^{1,2}, SUN Lihua², SUN Lili^{3△}

1. the Seventh Affiliated Clinical Medical College of Qingdao University, Qingdao, Shandong 266000, China; 2. Department of Pediatrics, Qingdao Eighth People's Hospital, Qingdao, Shandong 266100, China; 3. Department of Kidney Immunology, Women's and Children's Hospital Affiliated to Qingdao University, Qingdao, Shandong 266034, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between serum levels of bone morphogenetic protein (BMP)9, Drosophila mother anti-cerebral palsy protein (SMAD) 3 and growth and bone age in children with idiopathic short stature (ISS). **Methods** A total of 110 children with ISS admitted to the Qingdao Eighth People's Hospital from September 2020 to September 2022 were selected as the ISS group, and 110 healthy children who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group. The serum BMP9 and SMAD3 levels were compared between the two groups. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between BMP9, SMAD3 and sexual development status, height, weight, body mass index (BMI), osteocalcin (Ost), Leptin, bone age index (BAI), bone age difference (BAD) in children with ISS. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of BMP9 and SMAD3 in ISS. Multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors of ISS. **Results** Compared with the

control group, the level of BMP9 was significantly increased and the level of SMAD3 was significantly decreased in the ISS group ($P<0.05$). There were significant differences in sexual development status, BMI, BAI, BAD, Ost and Leptin levels between the control group and ISS group ($P<0.05$). Correlation analysis showed that the serum level of BMP9 was negatively correlated with SMAD3, sexual development status, height, weight, BMI, Ost, Leptin, BAI, and BAD in children with ISS ($r=-0.497, -0.523, -0.447, -0.486, -0.501, -0.465, -0.502, -0.434, -0.520, P<0.05$). Serum SMAD3 level was positively correlated with sexual development status, height, weight, BMI, Ost, Leptin, BAI, and BAD ($r=0.432, 0.458, 0.431, 0.465, 0.503, 0.467, 0.515, 0.527, P<0.05$). ROC curve analysis showed that BMP9, SMAD3 joint inspection ISS area under curve was higher than the two separate detection ($Z=2.774, 2.958, P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that serum BMP9 level was an independent risk factor for ISS, and SMAD3 level was an independent protective factor ($P<0.05$). **Conclusion** The serum level of BMP9 is increased and SMAD3 is decreased in children with ISS, and they are closely related to the growth and bone age of children with ISS, which can be used as molecular markers to evaluate the condition of children with ISS.

Key words: idiopathic short stature; bone morphogenetic protein 9; Drosophila mother anti-cerebral palsy protein 3

特发性矮小症(ISS)指的是出现非病理状态的身材矮小,是儿童身材矮小的主要原因之一,是一种多基因疾病,其生长激素缺乏或病理变化明显^[1]。ISS患儿在出生时身高、体重均正常,在相同的生活环境中,其生长速度慢,身高较同龄同性别的儿童下降两个标准差^[2]。该病严重影响儿童的身心健康和人际交往,并且还可能对儿童的升学、就业等方面造成影响^[3]。目前 ISS 发病机制还未明确,研究认为该病与染色体异常、激素分泌异常、遗传等因素有关^[4]。因此,尽早发现并进行积极有效地治疗对 ISS 患儿十分重要。骨形态发生蛋白(BMP)9 是 BMP 的一种,能够参与调控体细胞的生长分化^[5]。果蝇母亲对抗脑脊髓瘫痪蛋白(SMAD)3 属于 SMAD 蛋白家族的成员之一,是成骨细胞分化的关键转录因子,可作为转化生长因子(TGF)- β 超家族信号传导的介质,调节细胞增殖、凋亡、免疫反应和癌症转移^[6]。目前,ISS 患儿血清 BMP9、SMAD3 水平与生长发育和骨龄相关指标的关系尚不明确,故本研究通过对 ISS 患儿血清 BMP9、SMAD3 水平及二者与生长发育和骨龄相关指标的关系研究,为临床治疗 ISS 提供新的方向。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 9 月至 2022 年 9 月青岛市第八人民医院收治的 110 例 ISS 患儿作为 ISS 组,其中男 56 例、女 54 例,年龄 4~12 岁,平均(7.48 $\pm$ 2.27)岁。同时选取 110 例该院的体检健康儿童作为对照组,其中男 57 例、女 53 例,年龄 3~12 岁,平均(7.53 $\pm$ 2.32)岁。纳入标准:(1)符合 ISS 诊断标准^[7];(2)经检查无染色体异常;(3)患儿出生体重在 2.5 kg 以上。排除标准:(1)合并先天性畸形者;(2)合并慢性肝肾疾病者;(3)合并肥胖或营养不良者;(4)合并恶性

肿瘤、精神障碍疾病、骨骼发育障碍者;(5)信息缺失及无法配合研究者。本研究经医院伦理委员会批准后实施,两组研究对象家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 收集所有研究对象的性别、年龄、体重、身高、饮食习惯、居住地、骨钙素(Ost)、血清瘦素(Leptin)、性发育状态^[8]等各项信息,计算体重指数(BMI)=体重/身高²,骨龄指数(BAI)=骨龄/生存年限,骨龄年龄差(BAD)=骨龄-生存年限。

1.2.2 标本收集与保存 采集 ISS 组入院当日及对照组体检当日空腹静脉血 5 mL,室温静置 30 min 后,3 000 r/min 离心 15 min,取上层血清,密封放置于-80℃冰箱保存待用。

1.2.3 血清 BMP9、SMAD3 与骨龄相关指标水平检测 采用酶联免疫吸附试验检测血清 BMP-9(货号:ml060155)、SMAD3(货号:ml062487)、Leptin(货号:ml024238)水平,采用放射免疫法检测 Ost 水平,操作过程需严格按照试剂盒说明书进行,以上检测试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 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,组间比较采用 t 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;采用 Pearson 相关分析 BMP9、SMAD3 与 ISS 患儿生长发育和骨龄相关指标的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 BMP9、SMAD3 对 ISS 的诊断价值;采用多因素 Logistic 回归分析影响 ISS 发生的因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较 两组性别、年龄、饮食习

惯、居住地比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);ISS 组身高、体重低于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

指标	对照组($n=110$)	ISS 组($n=110$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	7.53±2.32	7.48±2.27	0.162	0.872
性别				
男	57(51.82)	56(50.91)	0.018	0.893
女	53(48.18)	54(49.09)		
身高(cm)	128.37±13.41	113.94±11.29	8.634	<0.001
体重(kg)	23.23±4.51	17.49±3.87	10.130	<0.001
饮食习惯				
良好	66(60.00)	62(56.36)	0.299	0.585
较差	44(40.00)	48(43.64)		
居住地				
城市	76(69.09)	71(64.55)	0.513	0.474
乡村	34(30.91)	39(35.45)		

2.2 两组血清 BMP9、SMAD3 水平比较 与对照组比较,ISS 组血清 BMP9 水平升高,SMAD3 水平降低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组血清 BMP9、SMAD3 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	BMP9(pg/mL)	SMAD3(ng/mL)
对照组	110	103.56±33.58	9.45±3.01
ISS 组	110	149.87±45.32	6.41±1.97
t		8.611	8.863
P		<0.001	<0.001

2.3 两组生长发育和骨龄相关指标比较 对照组与 ISS 组性发育状态、BMI、BAI、BAD 及 Ost、Leptin 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组生长发育和骨龄相关指标比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]

指标	对照组 ($n=110$)	ISS 组 ($n=110$)	χ^2/t	P
性发育状态				
I 期	86(78.18)	72(65.45)	4.402	0.036
II~V 期	24(21.82)	38(34.55)		
BMI(kg/m ²)	15.23±1.64	14.11±1.25	5.741	<0.001
BAI	1.05±0.28	0.83±0.16	7.155	<0.001
BAD(年)	-0.57±0.12	-1.24±0.37	18.066	<0.001
Ost(ng/mL)	25.36±5.48	16.03±3.74	14.749	<0.001
Leptin(ng/mL)	10.75±2.59	7.26±1.33	12.572	<0.001

2.4 血清 BMP9、SMAD3 水平与生长发育和骨龄相关指标的相关性 相关性分析结果显示,ISS 患儿 BMP9 水平与 SMAD3 呈负相关($r=-0.497$, $P<$

0.05)。ISS 患儿血清 BMP9 水平与性发育状态、身高、体重、BMI、Ost、Leptin、BAI、BAD 均呈负相关($P<0.05$),血清 SMAD3 水平与性发育状态、身高、体重、BMI、Ost、Leptin、BAI、BAD 均呈正相关($P<0.05$),见表 4。

表 4 血清 BMP9、SMAD3 水平与生长发育和骨龄相关指标的相关性

指标	BMP9		SMAD3	
	r	P	r	P
性发育状态	-0.523	<0.001	0.432	<0.001
身高	-0.447	<0.001	0.458	<0.001
体重	-0.486	<0.001	0.431	<0.001
BMI	-0.501	<0.001	0.465	<0.001
Ost	-0.465	<0.001	0.503	<0.001
Leptin	-0.502	<0.001	0.467	<0.001
BAI	-0.434	<0.001	0.515	<0.001
BAD	-0.520	<0.001	0.527	<0.001

2.5 血清 BMP9、SMAD3 水平对 ISS 的诊断价值 以 BMP9、SMAD3 为检验变量,以 ISS 的发生(否=0,是=1)为状态变量,绘制 ROC 曲线。结果显示,血清 BMP9、SMAD3 联合检测的曲线下面积(AUC)高于二者单独检测($Z=2.774$ 、 2.958 , $P<0.05$),见表 5、图 1。

表 5 血清 BMP9、SMAD3 水平对 ISS 的诊断价值

项目	灵敏度 (%)	特异度 (%)	最佳临界值	AUC	95%CI
BMP9	72.70	73.60	124.18 pg/mL	0.827	0.774~0.880
SMAD3	73.60	72.70	7.86 ng/mL	0.821	0.768~0.875
二者联合	83.60	84.50	—	0.917	0.882~0.952

注:—为此项无数据。

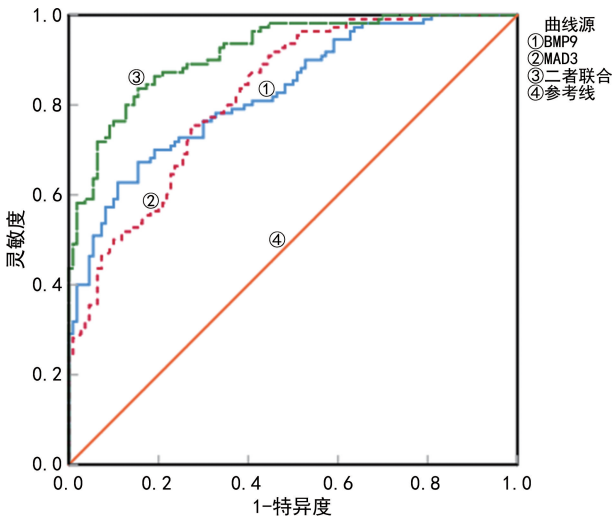


图 1 血清 BMP9、SMAD3 水平对 ISS 诊断价值的 ROC 曲线

2.6 影响 ISS 的多因素 Logistic 回归分析 以患儿是否发生 ISS 为因变量(否=0,是=1),以 BMP9(>124.18 pg/mL=1,≤124.18 pg/mL=0)、SMAD3(>7.86 ng/mL=1,≤7.86 ng/mL=0)、性发育状态(I 期=0,II~V 期=1)、身高、体重、BMI、BAI、BAD、Ost、Leptin 等实测值为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,BMP9 水平是影响 ISS 发生的独立危险因素,SMAD3 水平为独立保护因素($P<0.05$),见表 6。

表 6 影响 ISS 的多因素 Logistic 回归分析						
影响因素	Wald χ^2	SE	β	OR	95%CI	P
性发育状态	0.771	0.356	0.313	1.367	0.680~2.747	0.380
身高	1.829	0.314	0.425	1.529	0.826~2.829	0.176
体重	2.115	0.264	0.384	1.468	0.875~2.463	0.146
BMI	0.712	0.273	0.230	1.259	0.737~2.150	0.399
Ost	2.157	0.374	0.549	1.732	0.832~3.605	0.142
Leptin	1.966	0.361	0.506	1.659	0.818~3.366	0.161
BAI	1.554	0.369	0.460	1.584	0.769~3.265	0.213
BAD	1.116	0.289	0.305	1.357	0.770~2.391	0.291
BMP9	10.595	0.331	1.077	2.937	1.535~5.619	0.001
SMAD3	18.925	0.047	-0.140	0.869	0.793~0.953	0.003

3 讨 论

ISS 是一种导致身材矮小的疾病,该病发病机制尚未明确^[9]。ISS 通常以身材矮小、发育缓慢等为主要表现,该病病因较为复杂,是一种多因素造成的疾病,与环境、遗传、表观遗传、营养等有关,常见的症状有身材矮小、骨成熟延迟等^[10]。ISS 的诊断十分复杂,必须排除身材矮小的其他可能原因,治疗的主要方法是对 ISS 患儿注射重组人生长激素,但是这种方法的治疗效果一般。因此,明确 ISS 患者病因,且发现一种新的准确诊断方法十分重要^[11]。

BMP 是 TGF- β 家族的主要成员,有较强的诱导骨形成能力,相关研究表明 BMP9 在神经元和脂肪细胞分化,诱导软骨形成、成骨分化等生理生化过程中发挥关键作用^[12]。还有研究表明,BMP9 能够调节淋巴管内皮细胞增殖、内皮细胞可塑性^[13]。本研究中国 ISS 患儿血清 BMP9 水平升高,提示血清 BMP9 可能参与 ISS 的发生发展。相关性分析显示,BMP9 水平与 SMAD3 呈负相关,且 ISS 患儿血清 BMP9、SMAD3 水平分别与生长发育和骨龄相关指标均有一定的相关性,推测其可能的原因为 BMP9、SMAD3 通过参与调节生长发育和骨代谢,从而参与了 ISS 的发生发展,这进一步证明了 BMP9、SMAD3 在 ISS 中起重要作用。ROC 曲线分析结果显示,BMP9 对 ISS 有

一定的诊断价值。多因素 Logistic 回归分析表明,血清 BMP9 水平是影响 ISS 发生的独立危险因素,提示在临床上应注意患儿血清 BMP9 水平变化,当出现 BMP9 水平升高时,患儿病情可能加重,应及时采取救治。

由 TGF- β 介导的信号通路涉及 SMAD 活化。SMADs 是一类细胞内蛋白家族,包括三类信号分子:受体相关的 SMADs(SMAD 2 和 SMAD 3),辅助因子 SMAD4 和抑制性 SMADs^[14]。TGF- β 在发育、炎症、稳态和多种疾病中发挥十分重要的作用,SMAD3 在 TGF- β I 型受体的作用下,可以直接磷酸化 C 末端的 SSXS 基序,从而在经典的 TGF- β 信号通路中发挥重要作用^[15]。相关研究证明,SMAD3 可以靶向 miR-874-3p,并且通过调控 miR-874-3p/SMAD3 通路抑制软骨内骨化、肥大和软骨细胞增殖^[16]。先前研究已证实 SMAD3 基因突变功能丧失后会对人体的骨组织造成严重的影响^[17]。还有研究证明 SMAD3 是骨骼和肌肉萎缩的潜在治疗靶点^[18]。本研究中,ISS 患儿 SMAD3 水平降低,提示 SMAD3 水平可能与 ISS 发病相关。进一步 ROC 曲线分析显示,二者联合检测的 AUC 均高于 BMP9、SMAD3 单独检测,表明 BMP9、SMAD3 对 ISS 有一定的诊断价值,且二者联合检测的诊断价值更高。多因素 Logistic 回归分析表明,血清 SMAD3 是影响 ISS 发生的独立保护因素,提示血清 SMAD3 水平变化异常在 ISS 的发生发展中具有重要作用。

综上所述,血清 BMP9、SMAD3 水平与 ISS 患儿的生长发育和骨龄相关指标相关,二者可能在 ISS 发生发展中发挥重要作用,为临床研究 ISS 提供了新的研究方向。但血清 BMP9、SMAD3 水平对 ISS 的影响及其具体的作用机制还有待研究。

参考文献

[1] 张琴,叶林华. 重组人生长激素治疗联合适龄化心身护理在儿童特发性矮小症中的应用效果[J/CD]. 现代医学与健康研究(电子版),2022,6(18):119-122.

[2] 雷巧容,李自尊,宋芬芳,等. 生长激素治疗对特发性矮小症患儿的影响分析[J]. 中国卫生标准管理,2022,13(18):11-14.

[3] 王涵,侯博,王宝坤. 特发性矮小症患儿血清 Omentin-1 FGF-21 表达及临床意义[J]. 安徽医学,2022,43(7):828-831.

[4] 牛文忠,吴琼,陈朴,等. 特发性矮小症患儿血清 BAP、IGF-1 及 IGFBP-3 变化及与重组人生长激素治疗效果的相关性[J]. 分子诊断与治疗杂志,2023,15(1):18-21.

[5] 桂照华,吴景,李晓洁,等. 不同分子亚型乳腺癌中骨形态发生蛋白 9 及胰岛素样生长因子-1 的表达及其与临床特

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, 王慕逖. 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. 来曲唑改善青春期的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. 矮小症患儿血清 IGF-1、皮质醇、hGH 变化及其临床意义[J]. 中国妇幼保健研究, 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)