

• 论 著 •

外周血 EOS、IL-17A、TNF- α 、VEGF 与小儿肺炎支原体感染伴喘息的相关性分析*

卢太苓, 彭效芹, 孙 逊[△]

徐州市儿童医院呼吸内二科, 江苏徐州 272000

摘要:目的 探究外周血嗜酸性粒细胞(EOS)、白细胞介素-17A(IL-17A)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、血管内皮生长因子(VEGF)与小儿肺炎支原体感染伴喘息的相关性。方法 选取 2022 年 1 月至 2023 年 5 月该院诊治的小儿肺炎支原体感染患儿 98 例为研究组, 研究组根据是否伴喘息将其分为喘息组(32 例)和非喘息组(66 例), 另选取同期行纤维支气管镜检查非支原体感染, 并无喘息的大叶性肺炎患儿 30 例作为对照组。比较不同组别外周血 EOS、IL-17A、TNF- α 、VEGF 水平差异, 并分析这 4 项指标与小儿肺炎支原体感染伴喘息的相关性。结果 研究组外周血 EOS、IL-17A、TNF- α 、VEGF 水平均显著高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。3 组外周血 EOS、IL-17A、TNF- α 、VEGF 水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 具体为喘息组外周血 EOS、IL-17A、TNF- α 、VEGF 水平显著高于非喘息组和对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 非喘息组外周血 EOS、IL-17A、TNF- α 、VEGF 水平显著高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示, 外周血 EOS、IL-17A、TNF- α 、VEGF 水平与小儿肺炎支原体感染伴喘息呈正相关($P < 0.05$)。以是否存在喘息为状态变量, 绘制受试者工作特征(ROC)曲线发现, 外周血 EOS、IL-17A、TNF- α 、VEGF 鉴别小儿肺炎支原体感染伴喘息曲线下面积为 0.658、0.960、0.948、0.937。结论 外周血 EOS、IL-17A、TNF- α 、VEGF 水平与小儿肺炎支原体感染伴喘息呈正相关, 可用于临床鉴别小儿肺炎支原体感染伴喘息。

关键词: 外周血; 嗜酸性粒细胞; 白细胞介素-17A; 小儿肺炎支原体感染; 喘息; 血管内皮生长因子; 肿瘤坏死因子 α

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.10.008

中图法分类号:R725.6

文章编号:1673-4130(2024)10-1188-05

文献标志码:A

Correlation analysis of EOS, IL-17A, TNF- α and VEGF in peripheral blood with mycoplasma pneumoniae infection and wheezing in children*

LU Tailing, PENG Xiaoqin, SUN Xun[△]

Second Department of Respiratory, Xuzhou Children's Hospital, Xuzhou, Jiangsu 272000, China

Abstract: **Objective** To explore the correlation between eosinophils (EOS), interleukin-17A (IL-17A), tumor necrosis factor α (TNF- α) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in peripheral blood and mycoplasma pneumoniae infection with wheezing in children. **Methods** A total of 98 children with mycoplasma pneumoniae infection diagnosed and treated in the hospital from January 2022 to May 2023 were selected as the study group. The study group was divided into wheezing group (32 cases) and non-wheezing group (66 cases) according to whether they were accompanied by wheezing, and 30 children with lobar pneumonia without wheezing who were examined by fiberoptic bronchoscopy during the same period were selected as the control group. The levels of EOS, IL-17A, TNF- α and VEGF in peripheral blood of different groups were compared, and the correlation between the four indexes and mycoplasma pneumoniae infection with wheezing in children was analyzed. **Results** The levels of EOS, IL-17A, TNF- α and VEGF in peripheral blood of the study group were significantly higher than those of the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The differences in the levels of EOS, IL-17A, TNF- α and VEGF in the peripheral blood of the three groups were statistically significant ($P < 0.05$). Specifically, the levels of EOS, IL-17A, TNF- α and VEGF in the wheezing group were significantly higher than those in the non-wheezing group and the control group, and

* 基金项目:徐州市儿童医院科研项目(22040447)。

作者简介:卢太苓,女,副主任医师,小儿呼吸系统疾病研究。 [△] 通信作者, E-mail:364694089@qq.com。

the differences were statistically significant ($P < 0.05$), and the levels of EOS, IL-17A, TNF- α and VEGF in the non-wheezing group were significantly higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the levels of EOS, IL-17A, TNF- α and VEGF in peripheral blood were positively correlated with mycoplasma pneumoniae infection with wheezing in children ($P < 0.05$). Using wheezing as a state variable and plotting the receiver operating characteristic (ROC) curve, it was found that the area under the curve of peripheral blood EOS, IL-17A, TNF- α and VEGF for distinguishing mycoplasma pneumoniae infection with wheezing in children was 0.658, 0.960, 0.948, and 0.937. **Conclusion** Peripheral blood EOS, IL-17A, TNF- α , The level of VEGF is positively correlated with Mycoplasma pneumoniae infection with wheezing in children, which could be used for clinical differentiation of mycoplasma pneumoniae infection with wheezing in children.

Key words: peripheral blood; eosinophils; interleukin-17A; mycoplasma pneumoniae infection in children; wheezing; vascular endothelial growth factor; tumor necrosis factor α

小儿肺炎支原体感染伴喘息是指在小儿肺部感染中,同时存在肺炎支原体感染和喘息症状的疾病。肺炎支原体是一种常见的病原体,常引起上呼吸道感染和肺部感染,而喘息是一种反复发作的呼吸道症状,表现为呼吸困难、哮鸣音和胸闷等^[1]。频繁的呼吸道感染可能导致慢性肺部炎症,甚至引起肺部损伤。此外,肺炎支原体感染还会增加患儿发生哮喘等呼吸系统疾病的风险。在小儿肺炎支原体感染伴喘息的研究中,外周血嗜酸性粒细胞(EOS)、白细胞介素-17A(IL-17A)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和血管内皮生长因子(VEGF)等指标的变化可能与疾病进程和临床表现有关。其中,EOS 是一类特殊的白细胞,其数量增多常与呼吸系统炎症反应相关^[2]。IL-17A 是一种重要的促炎因子,参与调节炎症反应和免疫应答^[3]。TNF- α 是一种具有强烈炎症介导作用的细胞因子,在炎症过程中发挥重要作用^[4]。VEGF 是一种血管生成因子,参与肺部损伤修复和炎症调节^[5]。但上述指标在小儿肺炎支原体感染合并喘息的临床表达意义及相关机制的研究报道比较罕见。鉴于此,本研究纳入 2022 年 1 月至 2023 年 5 月诊治的小儿肺炎支原体感染患儿 98 例,旨在对小儿肺炎支原体感染伴喘息患儿外周血 EOS、IL-17A、TNF- α 和 VEGF 等指标的变化进行分析,并分析这 4 项指标与小儿肺炎支原体感染伴喘息的相关性,以期能对小儿肺炎支原体感染伴喘息的诊断、治疗和预后评估提供重要的参考价值,为临床医生提供科学依据和指导。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 1 月至 2023 年 5 月在本院诊治的小儿肺炎支原体感染患儿 98 例为研究对象,并纳入研究组,根据是否伴喘息将其分为喘息组(32 例)和非喘息组(66 例),另选取同期行纤维支气

管镜检查非支原体感染,并无喘息的大叶性肺炎患儿 30 例作为对照组。纳入标准:(1)喘息组为临床症状及实验室检查首次确诊为支原体肺炎,并符合《儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识(2015 年版)》^[6]小儿肺炎支原体感染标准,伴有喘息肺部可听到哮鸣音的患儿,对于 IgG 抗体,单份血清的抗体滴度大于 1:32,或者双份血清的滴度升高 4 倍以上,也提示近期感染;(2)非喘息组为临床症状及实验室检查首次确诊为支原体肺炎,并符合小儿肺炎支原体感染标准^[7],无喘息的患儿。排除标准:(1)原患有哮喘、反复喘息、支气管肺发育不良、闭塞性支气管炎等慢性肺疾病者;(2)合并其他细菌或病毒感染者;(3)免疫功能低下,反复呼吸道感染者;(4)资料不全者。研究对象均知晓本研究,已签署同意书。本研究经过本院伦理委员会讨论通过(伦理批号:院准字 2022 第 6A 号文件)。

1.2 方法 全部患者在入院后空腹 8 h,于治疗前,在空腹状态下采集患儿同侧手臂的静脉血 3 mL,应用全自动血细胞分析仪(公司品牌为贝克曼库尔特,型号 Access 2)对 EOS 数量进行检测,同时采集 5 mL 的静脉血,常温静置 1.5 h 后,置于离心机中,3 000 r/min,在 4 ℃ 的温度下离心 10 min,取上层血清,置于-80 ℃ 冰箱中待测,应用酶联免疫吸附试验(ELISA)对 IL-17A、TNF- α 、VEGF 水平进行检测,试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司。

1.3 观察指标 比较研究组与对照组的 EOS、IL-17A、TNF- α 、VEGF 水平变化情况;比较喘息组、非喘息组与对照组的 EOS、IL-17A、TNF- α 、VEGF 水平变化情况;分析 EOS、IL-17A、TNF- α 、VEGF 水平与小儿肺炎支原体感染伴喘息的相关性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计学软件进行数据分析,计数资料采用例数或百分率表示,组间行

χ^2 检验;符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较行 t 检验,3 组行单因素 ANOVA 检验,外周血 EOS、IL-17A、TNF- α 、VEGF 水平与小儿肺炎支原体感染伴喘息的相关性采用 Pearson 相关分析。采用受试者工作特征(ROC)曲线鉴别小儿肺炎支原体感染伴喘息。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组一般资料比较 3 组研究对象在性别、年龄、体重指数(BMI)、病程、咳嗽、发热等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 3 组一般资料比较(n 或 $\bar{x} \pm s$)

组别	n	性别		年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	病程 (d)	咳嗽		发热	
		男	女				有	无	有	无
喘息组	32	17	15	5.81±1.40	17.22±1.05	7.22±2.03	20	12	19	13
非喘息组	66	36	30	6.33±1.36	17.26±1.09	7.21±2.03	38	28	37	29
对照组	30	14	16	6.10±1.32	17.29±1.12	7.30±2.07	15	15	16	14
χ^2/F		0.524		0.463	0.031	0.020	1.004		0.232	
P		0.770		0.631	0.969	0.980	0.605		0.891	

表 2 研究组与对照组相关指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	EOS($\times 10^9/L$)	IL-17A(ng/L)	TNF- α (pg/mL)	VEGF(ng/L)
研究组	98	0.23±0.03	19.56±2.21	317.68±23.70	1 832.65±104.18
对照组	30	0.13±0.04	10.52±2.15	128.81±24.13	483.25±89.15
t		6.735	18.734	35.436	36.034
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 3 组各指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	EOS($\times 10^9/L$)	IL-17A(ng/L)	TNF- α (pg/mL)	VEGF(ng/L)
喘息组	32	0.27±0.06 ^{*#}	25.56±2.24 ^{*#}	385.75±21.53 ^{*#}	2243.27±242.43 ^{*#}
非喘息组	66	0.21±0.05 [*]	16.65±2.32 [*]	284.35±21.47 [*]	1663.18±225.46 [*]
对照组	30	0.13±0.06	10.21±1.43	128.62±20.84	479.25±45.14
χ^2/F		25.456	832.153	1263.523	442.832
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^{*} $P < 0.05$,与非喘息组比较,[#] $P < 0.05$ 。

2.4 各指标与小儿肺炎支原体感染伴喘息的相关性分析 Pearson 相关性分析结果显示,外周血 EOS、IL-17A、TNF- α 、VEGF 水平与小儿肺炎支原体感染伴喘息呈正相关($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 各指标鉴别小儿肺炎支原体感染伴喘息 ROC 曲线分析 以是否存在喘息为状态变量,绘制 ROC 曲线发现,外周血 EOS、IL-17A、TNF- α 、VEGF 鉴别小儿肺炎支原体感染伴喘息曲线下面积(AUC)为

2.2 研究组与对照组相关指标水平比较 研究组外周血 EOS、IL-17A、TNF- α 、VEGF 水平均显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 3 组各指标水平比较 3 组外周血 EOS、IL-17A、TNF- α 、VEGF 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),具体为喘息组外周血 EOS、IL-17A、TNF- α 、VEGF 水平显著高于非喘息组和对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),非喘息组外周血 EOS、IL-17A、TNF- α 、VEGF 水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

0.658、0.960、0.948、0.937,具备一定临床参考意义。见表 5。

表 4 各指标与小儿肺炎支原体感染伴喘息的相关性分析

变量		EOS	IL-17A	TNF- α	VEGF
小儿肺炎支原体感染伴喘息	r	0.310	0.938	0.904	0.731
	P	0.002	<0.001	<0.001	<0.001

表 5 各指标鉴别小儿肺炎支原体感染伴喘息 ROC 曲线分析

检验变量	AUC	SE	P	95%CI	截断值	约登指数	灵敏度	特异度
EOS	0.658	0.055	0.011	0.551~0.766	0.150×10 ⁹ /L	0.348	1.000	0.348
IL-17A	0.960	0.023	<0.001	0.916~1.000	20.100 ng/L	0.893	0.938	0.955
TNF-α	0.948	0.029	<0.001	0.891~1.000	344.500 pg/mL	0.908	0.938	0.970
VEGF	0.937	0.028	<0.001	0.881~0.992	1 866.000 ng/L	0.800	0.906	0.894

3 讨 论

小儿肺炎支原体感染伴喘息具有一定的危害性。首先,它会导致呼吸道炎症反复发作,使患儿呼吸困难加重,影响生活质量^[8]。其次,频繁的呼吸道感染可能导致慢性肺部炎症,甚至引起肺部损伤。此外,肺炎支原体感染还会增加患儿发生哮喘等呼吸系统疾病的风险^[9]。EOS、IL-17A、TNF-α、VEGF 水平的变化可能与疾病进程和临床表现有关。本文旨在分析这些指标与小儿肺炎支原体感染伴喘息之间的相关性,以期为临床诊治提供参考。

本研究结果显示,研究组外周血 EOS、IL-17A、TNF-α、VEGF 水平均显著高于对照组。提示肺炎支原体感染患儿的外周血 EOS、IL-17A、TNF-α、VEGF 水平明显高于无喘息的大叶性肺炎患儿;同时喘息组外周血 EOS、IL-17A、TNF-α、VEGF 水平显著高于非喘息组 and 对照组,非喘息组外周血 EOS、IL-17A、TNF-α、VEGF 水平显著高于对照组。原因和以下几点有关,(1)炎症反应增强:肺炎支原体感染会引发机体的炎症反应,而喘息是由于呼吸道炎症反复发作造成的^[10]。炎症反应会导致机体释放一系列的炎症介质^[11],如 EOS、IL-17A、TNF-α 等,它们能够调控和加强炎症反应的过程。(2)免疫调节紊乱:肺炎支原体感染会干扰机体免疫系统的正常调节功能。EOS 是免疫系统中重要的细胞类型^[12],在抗感染和过敏反应中起到重要作用。IL-17A 和 TNF-α 参与调节炎症反应和免疫应答,它们的升高可能是机体对肺炎支原体感染的免疫应答过程中出现的异常。(3)损伤修复反应:VEGF 是一种促血管生成的因子^[13],参与组织损伤的修复过程。在肺炎支原体感染伴喘息的患儿中,由于呼吸道反复炎症的发作,可能导致肺部组织的损伤,机体会增加 VEGF 的产生以促进肺部组织的修复。

本研究经 Pearson 相关性分析结果显示,外周血 EOS、IL-17A、TNF-α、VEGF 水平与小儿肺炎支原体感染伴喘息呈正相关。以是否存在喘息为状态变量,绘制 ROC 曲线发现,外周血 EOS、IL-17A、TNF-α、

VEGF 鉴别小儿肺炎支原体感染伴喘息的 AUC 为 0.658、0.960、0.948、0.937,提示这些因素可为临床鉴别肺炎支原体感染合并喘息提供参考。这可能是因为,肺炎支原体感染引起的炎症反应可能导致体内炎症介质的释放增加^[14],包括 EOS、IL-17A 和 TNF-α 等。这些炎症介质的升高可能与喘息的发生和加重有关。肺炎支原体感染可能引起机体的免疫反应异常。IL-17A 是一种免疫介质^[15-17],参与调节免疫细胞的功能和炎症反应。它的升高可能表明免疫系统的异常激活与喘息的发生有关。另外,肺炎支原体感染和喘息都会导致呼吸道组织的损伤和修复,而 VEGF 水平的升高可能反映了机体对于维持呼吸道正常结构和功能的需求增加。这些解释可能仅仅是研究结果的一种假设,具体原因需进一步的研究来验证和探索。同时,还需要注意相关性并不代表因果关系,因此应该继续深入研究以寻找更确切的解释和证据。

综上所述,外周血 EOS、IL-17A、TNF-α、VEGF 水平与小儿肺炎支原体感染伴喘息呈正相关,可用于临床鉴别小儿肺炎支原体感染伴喘息。本研究选取的样本数量过小,期望今后扩大样本量进行更深入的研究。

参考文献

[1] WANG L T, YEN B L, WANG H H, et al. Placental mesenchymal stem cells boost M2 alveolar over M1 bone marrow macrophages via IL-1β in Klebsiella-mediated acute respiratory distress syndrome[J]. Thorax, 2023, 78 (5):504-514.

[2] LI Y, ZHANG J, LI S, et al. Efficacy and safety of reyaning mixture combined with conventional western medicine for treating COVID-19: a protocol for systematic review and meta-analysis [J]. Medicine, 2021, 100 (3): e24169.

[3] 邢雅明,王凤娟,张静. 布地奈德联合复方异丙托溴氨雾化液对小儿支原体肺炎患者 TNF-αMMP-9 PCT 的影响[J]. 河北医学, 2021, 27(4):682-686.

[4] 余燕娟,李敏,靳秀红.肺炎支原体坏死性肺炎患儿支气管肺泡灌洗液 IL-17A 及 MUC5AC 检测的临床意义[J].临床肺科杂志,2023,28(1):72-77.

[5] 朱毅,谯明,张海波,等.基于网络药理学-分子对接技术探讨肺炎合剂治疗肺炎支原体肺炎潜在分子机制[J].新疆医科大学学报,2021,44(12):1385-1395.

[6] 中华医学会儿科分会呼吸学组.儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识(2015 年版)[J].中华实用儿科临床杂志,2015,30(30):1308.

[7] 中华医学会儿科学分会临床检验学组.儿童肺炎支原体呼吸道感染实验室诊断中国专家共识[J].中华检验医学杂志,2019,42(7):507-513.

[8] VANEKI-SILVA D,INÁCIO M A,ALVES L D O,et al. Klebsiella pneumoniae causing mass mortality in juvenile Nile tilapia in brazil: isolation, characterization, pathogenicity and phylogenetic relationship with other environmental and pathogenic strains from livestock and human sources[J]. Aquaculture,2022,546:737376.

[9] 刘文静,崔京涛,闫文娟,等.2010—2019 年北京协和医院肺炎支原体感染实验室和临床特征分析[J].国际检验医学杂志,2021,42(13):1610-1613.

[10] 李佳璐,杨俊,朱晓萍,等.肺炎支原体肺炎合并喘息患儿血清 25(OH)D3 水平与肺功能的相关性及其影响因素分析[J].现代生物医学进展,2021,21(11):2143-2147.

[11] KUBOTA Y,LSHIOKA H,HARADA S,et al. Septic shock with emphysematous cholecystitis and disseminated infection caused by hypervirulent klebsiella pneumoniae capsular genotype K2-ST65 in a Japanese man with diabetes mellitus:a case report-science direct[J]. J Infect Chemother,2021,27(2):350-353.

[12] 彭力,钟礼立,黄振,等.儿童肺炎支原体肺炎合并腺病毒感染临床观察[J].中国当代儿科杂志,2021,23(10):1033-1037.

[13] 许钺,路燕,徐明,等.肺炎支原体抗体联合降钙素原对小兒支原体肺炎感染的诊断价值[J].中国妇幼健康研究,2022,33(2):72-75.

[14] 吴用,黄淑芹.地塞米松注射液联合抗生素治疗难治性肺炎支原体肺炎对患儿 GM-CSF、IL-17A、TNF- α 水平影响[J].武警后勤学院学报(医学版),2021,30(7):101-102.

[15] 谢尚任,林苗苗.通腑宣肺汤加减对小兒支原体肺炎患儿肺功能和炎症细胞因子水平的影响[J].中国妇幼保健,2022,37(9):1628-1631.

[16] 席锦红.孟鲁司特钠辅助治疗小儿肺炎支原体感染后慢性咳嗽效果观察[J].临床合理用药杂志,2020,13(13):93-95.

[17] 陈金妮,林秋玉,冯乃超,等.中性粒细胞 CD162、CXCR2、CXCR4 表达与小兒肺炎支原体感染的关系[J].中华医院感染学杂志,2022,32(9):1397-1400.

(收稿日期:2023-10-11 修回日期:2024-03-02)

(上接第 1187 页)

MoM 低值和临界风险在染色体异常诊断中的应用[J].江苏医药,2013,39(16):1942-1944.

[10] 许丽梅,刘银梅,龚萍.母体血清 PAPP-A、F β -hCG 联合胎儿 NT 超声在孕早期胎儿染色体非整倍体异常筛查中的应用价值[J].中国妇幼保健,2017,32(3):550-552.

[11] XIAO G,ZHAO Y,HUANG W,et al. Health economic evaluation of noninvasive prenatal testing and serum screening for down syndrome[J]. PLoS One, 2022, 17(4):e0266718.

[12] 索峰,张燕,王亿,等.无创产前检测技术筛查胎儿性染色体非整倍体的临床价值[J/CD].中华妇幼临床医学杂志(电子版),2020,16(5):584-589.

[13] 王燕,陈雪美,林敏,等.无创产前筛查技术筛查胎儿性染色体变异的效能评价[J].中华医学遗传学杂志,2021,38(4):325-328.

[14] 贺江梅,刘红梅,郑梅玲,等.无创产前检测筛查胎儿染色体拷贝数变异临床价值[J/OL].中华妇幼临床医学杂志(电子版),2022,18(3):300-306.

[15] DI RENZO G C,BARTHA J L,BILARDO C M. Expanding the indications for cell-free DNA in the maternal circulation:clinical considerations and implications[J]. Am J Obstet Gynecol,2019,220(6):537-542.

[16] CHEN Z,JOHN T,MATHIAS E,et al. Detection of fetal subchromosomal abnormalities by sequencing circulating Cell-Free DNA from maternal plasma[J]. Clin Chem, 2015,6(4):608-616.

[17] 刘维强,卢建,章钧,等.产前遗传学诊断拷贝数变异和纯合区域的数据分析解读及报告规范化共识[J].中华医学遗传学杂志,2020,37(7):701-708.

[18] LENA S D,LIAT S S,DANA B G,et al. Chromosomal microarray analysis compared with noninvasive prenatal testing in pregnancies with abnormal maternal serum screening[J]. Obstet Gynecol,2022,139(5):877-888.

[19] SIRIKUNALAI P,WANAPIRAK C,SIRICHOTIYAKUL S,et al. Associations between maternal serum free beta human chorionic gonadotropin (β -hCG) levels and adverse pregnancy outcomes[J]. J Obstet Gynaecol, 2016,36(2):178-182.

[20] SMITH G C,STENHOUSE E J,CROSSLEY J A,et al. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth[J]. J Clin Endocrinol Metab,2002,87(4):1762-1767.

(收稿日期:2023-08-11 修回日期:2024-02-12)