

# 外周血液狼疮抗凝物质比值及 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子 3 水平与孕早期复发性流产的相关性研究

杨荣荣, 张 萍(商洛市中心医院检验科, 陕西商洛 726000)

**摘要:**目的 探讨外周血液狼疮抗凝物质(lupus anticoagulant, LA) 比值和 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子 3(T cell immunoglobulin mucin molecule 3, Tim-3) 水平与孕早期复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA) 的相关性。方法 收集 2017 年 5 月~2018 年 5 月期间在陕西省商洛市中心医院产科就诊的 97 例妊娠妇女的血液及临床资料进行回顾性分析。所有研究对象经多普勒超声检查均为宫内妊娠;依据妊娠早期是否有流产或流产史分为正常妊娠组(32 例)、流产史组(35 例)及流产组(30 例)。血浆 LA 比值采用改良蝰蛇毒磷脂时间法测定,血清 Tim-3 水平采用酶联免疫吸附法检测。血清  $\beta$ -人绒毛膜促性腺激素(Beta-human chorionic gonadotropin,  $\beta$ -HCG) 及孕酮水平采用电化学发光法检测。子宫螺旋动脉血流阻力指数(RI)采用彩色多普勒超声分析仪检测。比较分析以上指标的变化与孕早期 RSA 的相关性。**结果** 血浆 LA 在正常妊娠组、流产史组和流产组中的比值分别为  $1.04 \pm 0.19$ ,  $1.14 \pm 0.22$  和  $1.28 \pm 0.33$ ;而血清 Tim-3 在三组中的水平分别为  $352.21 \pm 120.28$ ,  $553.17 \pm 129.53$  和  $779.35 \pm 162.33$  ng/L, 与正常妊娠组比较, LA 比值及 Tim-3 水平在流产史组和流产组中显著增高, 其中流产组中两指标增高的趋势更显著。以上结果的比较差异均有统计学意义( $F=117.07 \sim 162.20$ , 均  $P=0.000$ )。血清  $\beta$ -HCG, 孕酮及 RI 在正常妊娠组、流产史组和流产组中的结果分别为  $91\ 369.6 \pm 39\ 237.2$ ,  $53\ 963.5 \pm 28\ 653.2$  和  $23\ 659.3 \pm 11\ 357.9$  mIU/ml;  $78.02 \pm 3.19$ ,  $67.53 \pm 2.37$  和  $23.10 \pm 1.28$  nmol/L;  $1.73 \pm 0.46$ ,  $2.16 \pm 0.53$  和  $2.79 \pm 0.72$ 。流产史组和流产组中的  $\beta$ -HCG 和孕酮水平显著低于正常妊娠组, 而 RI 则显著高于正常妊娠组, 其中流产组  $\beta$ -HCG 和孕酮水平降低更显著, 而 RI 则增高更显著。以上结果比较的差异均有统计学意义( $F=109.32 \sim 128.26$ , 均  $P=0.000$ )。在流产组和流产史组中, LA 比值及 Tim-3 水平分别呈正相关性( $r=0.813, 0.839$ ,  $P$  均  $<0.01$ )。在流产史组中, LA 比值及 Tim-3 水平分别与  $\beta$ -HCG 水平, 孕酮水平及 RI 有相关性( $r_{LA} = -0.767, -0.739, 0.753$ ;  $r_{Tim-3} = -0.782, -0.757, 0.769$ ,  $P < 0.01$ )。在流产组中, LA 比值及 Tim-3 水平分别与  $\beta$ -HCG 水平、孕酮水平及 RI 有相关性( $r_{LA} = -0.798, -0.759, 0.787$ ;  $r_{Tim-3} = -0.813, -0.775, 0.793$ ,  $P < 0.01$ )。**结论** 检测孕早期外周血液 LA 比值及 Tim-3 水平可以预测 RSA 的发生, 并为 RSA 的临床治疗提供依据。

**关键词:**妊娠;复发性流产;狼疮抗凝物质;T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子 3; $\beta$ -人绒毛膜促性腺激素;孕酮;子宫螺旋动脉血流阻力指数

中图分类号:R714.21;R446.11 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2020)01-060-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2020.01.016

## Study on the Relationship between Ratio of Lupus Anticoagulant and Levels of T-cell Immunoglobulin-Mucin Molecule 3 in Peripheral Blood and Recurrent Abortion in Early Pregnancy

YANG Rong-rong, ZHANG Ping

(Department of Clinical Laboratory, the Central Hospital of Shangluo, Shaanxi Shangluo 726000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the correlation between the ratio of lupus anticoagulant (LA) and levels of T cell immunoglobulin mucin molecule 3 (Tim-3) in peripheral blood and recurrent abortion (RSA) in early pregnancy. **Methods** The data were collected from May 2017 to May 2018. The blood and clinical data of 97 pregnant women hospitalized in the obstetrics department of Shangluo Central Hospital of Shaanxi Province were retrospectively analyzed. All the subjects were diagnosed as early intrauterine pregnancy by ultrasonography. They were divided into normal pregnancy group (32 cases), abortion history group (35 cases) and abortion group (30 cases) according to whether abortion occurred or abortion history existed in the

**作者简介:**杨荣荣(1986-),女,本科,主管检验师,研究方向:妊娠疾病的实验室诊断,E-mail:3236909123@qq.com。

**通讯作者:**张萍(1987-),女,本科,主管检验师,研究方向:血栓与止血的相关研究,E-mail:2634085934@qq.com。

early pregnancy. LA ratio and Tim-3 levels were measured by modified phospholipid ester time method and enzyme-linked immunosorbent assay, the levels beta-human chorionic gonadotropin ( $\beta$ -HCG) and progesterone were detected by electrochemiluminescence analysis, and uterine spiral artery blood flow parameter resistance index (RI) was detected by color Doppler ultrasonography. **Results** The ratio of plasma LA in normal pregnancy group, abortion history group and abortion group were  $1.04 \pm 0.19$ ,  $1.14 \pm 0.22$  and  $1.28 \pm 0.33$  respectively, while the level of serum Tim-3 in three groups were  $352.21 \pm 120.28$ ,  $553.17 \pm 129.53$  and  $779.35 \pm 162.33$  ng/L respectively. Compared with normal pregnancy group, LA ratio and Tim-3 levels were significantly higher in abortion history group and abortion group. In the abortion group, the two indicators increased more significantly, and the differences between the above results were statistically significant ( $F = 117.07 \sim 162.20$ ,  $P = 0.000$ ). The results of serum  $\beta$ -HCG, progesterone and RI in normal pregnancy group, abortion history group and abortion group were  $91\ 369.6 \pm 39\ 237.2$ ,  $53\ 963.5 \pm 28\ 653.2$  and  $23\ 659.3 \pm 11\ 357.9$  mIU/mL;  $78.02 \pm 3.19$ ,  $67.53 \pm 2.37$  and  $23.10 \pm 1.28$  nmol/L,  $1.73 \pm 0.46$ ,  $2.16 \pm 0.53$  and  $2.79 \pm 0.72$ , respectively. The levels of HCG and progesterone significantly decreased whereas RI significantly increased in abortion history group and abortion group compared with those in normal pregnancy group, which in abortion group decreased or increased more significantly than those in normal pregnancy group. The differences between the above results were statistically significant ( $F = 109.32 \sim 128.26$ ,  $P = 0.000$ ). The correlation analysis showed that LA ratio and Tim-3 levels were positively correlated in the abortion group and the abortion history group ( $r = 0.813, 0.839$ ,  $P < 0.01$ ). In the abortion history group, LA and Tim-3 levels were negatively correlated with serum levels of  $\beta$ -HCG and progesterone whereas positively correlated with RI ( $r_{LA} = -0.767, -0.739, 0.753$ ;  $r_{Tim-3} = -0.782, -0.757, 0.769$ ,  $P < 0.01$ ). In the abortion group, LA and Tim-3 showed a similar trend with serum levels of  $\beta$ -HCG and progesterone, and RI ( $r_{LA} = -0.798, -0.759, 0.787$ ;  $r = -0.813, -0.775, 0.793$ ,  $P < 0.01$ ). **Conclusion** Detection of LA ratio and Tim-3 levels in peripheral blood can predict the occurrence of RSA in early pregnancy and provide a basis for clinical treatment of recurrent abortion.

**Keywords:** pregnancy; recurrent spontaneous abortion; lupus anticoagulant; T cell immunoglobulin mucin molecule 3;  $\beta$ -human chorionic gonadotropin; progesterone; uterine spiral artery blood flow resistance index;

复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)是指连续发生3次或3次以上的自然流产<sup>[1]</sup>. 研究证实0.4%~2%的孕妇患有RSA. 然而RSA的发病机制目前尚不清楚<sup>[2]</sup>. 目前认为狼疮抗凝物质(lupus anticoagulant, LA)和T细胞免疫球蛋白黏蛋白分子3(T cell immunoglobulin mucin molecule 3, Tim-3)可能参与RSA的发生和发展<sup>[3-4]</sup>. 本研究通过分析97例妊娠妇女血清Tim-3水平和血浆LA比值的变化,旨在为RSA的临床治疗提供新的依据.

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 收集2017年5月~2018年5月于陕西省商洛市中心医院产科就诊的97例妊娠妇女的血液及临床资料进行回顾性分析. 所有研究对象经超声检查均确诊为宫内妊娠. 依据妊娠早期是否有流产史或流产分为正常妊娠组(32例)、流产史组(35例)及流产组(30例). 正常妊娠组年龄22~41岁,平均年龄 $33.9 \pm 3.8$ 岁,孕周在4~12周,平均孕周为 $9.5 \pm 2.3$ 周;流产史组年龄23~43岁,平均年龄 $35.6 \pm 3.9$ 岁,孕周3~12周,平均孕周 $8.6 \pm 1.9$ 周,流产次数3~7次;流产组年龄23~45岁,平均年龄 $34.9 \pm 3.5$ 岁,孕周3~13周,平均孕周为 $9.3 \pm 2.2$ 周,流产次数3~8次. 排除标准:妇产科肿瘤、宫颈功能不全、多胎妊娠、经辅助生育技术妊娠者、动

静脉血栓史及严重肝肾疾病. 各组年龄、孕周及流产次数比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ). 本研究经陕西省商洛市中心医院医学伦理委员会批准,并得到所有研究对象的知情和许可.

1.2 试剂和仪器 采用美国GE公司的Vivid Five型彩色多普勒超声诊断仪进行孕检分析. 采用Sysmex CA-7000全自动血凝仪测定血浆LA, LA试剂盒购自德国西门子公司. 血清Tim-3试剂盒购自深圳晶美生物有限公司. 采用贝克曼库尔特UniCel DxI 800全自动免疫分析仪及配套试剂盒检测血清 $\beta$ -人绒毛膜促性腺激素( $\beta$ -human chorionic gonadotropin,  $\beta$ -HCG)和孕酮水平.

1.3 方法 采用改良蝰蛇毒磷脂时间法检测LA, 结果取LA比值, LA比值=LA筛查实验值/LA确证实验值. 采用酶联免疫吸附试验检测血清Tim-3水平.

1.3.1 标本采集: 收集所有孕妇的临床资料(年龄, 孕周和流产次数), 所有孕妇于孕6周被采集静脉血5ml, 分为两管, 一管血液分离血浆, 用于LA检测; 另一管血液分离血清, 用于检测Tim-3,  $\beta$ -HCG和孕酮水平, 所有实验于2h内完成. 孕6周血浆LA比值参考值: 0.80~1.20, 孕6周血清Tim-3水平参考值: 139.33~356.29 ng/L, 孕6周血清 $\beta$ -HCG水平参考值: 50 000~150 000 mIU/ml, 孕6周血清孕酮水平参

考值:75.3~83.6nmol/L。

1.3.2 子宫螺旋动脉血流 RI 检测:所有孕妇于孕6周接受腹部超声检查,采用多普勒超声诊断仪对子宫及双侧附件进行多切面扫描,记录子宫螺旋动脉血流指标:收缩期流速、舒张末期流速、收缩期流速/舒张末期流速、搏动指数和 RI,每项指标取3次平均值,多普勒超声检查由技术熟练的医师操作,本研究选取子宫螺旋动脉血流 RI 进行比较分析。

1.4 统计学分析 实验数据采用 SPSS 21.0 统计软件进行分析,以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。 $\beta$ -HCG,孕酮,Tim-3 水平及 LA 比值比较采用单因素方差分析及 q 检验分析。采用 Pearson 法进行相关性分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 妊娠血清  $\beta$ -HCG 及孕酮水平分析 见表1。与正常妊娠组比较,流产组和流产史组的血清  $\beta$ -HCG 及孕酮水平均显著降低,流产组降低更显著,以上比较的差异均有统计学意义(均  $P < 0.01$ )。

2.2 妊娠子宫螺旋动脉血流 RI 分析 见表1。与正常妊娠组比较,流产组和流产史组的 RI 显著增高,流产组增高更显著。以上比较的差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。

2.3 妊娠血浆 LA 比值及血清 Tim-3 水平分析 见表1。与正常妊娠组比较,流产组和流产史组的 LA 比值及 Tim-3 水平显著增高,流产组增高更显著。以上比较差异均有统计学意义(均  $P < 0.01$ )。

表1 妊娠外周血  $\beta$ -HCG,孕酮及 Tim-3 水平及 LA 比值分析 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 项目                   | 正常妊娠组( $n=32$ )         | 流产史组( $n=35$ )         | 流产组( $n=30$ )           | $F$    | $P$   |
|----------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|--------|-------|
| $\beta$ -HCG(mIU/ml) | 91 369.6 $\pm$ 39 237.2 | 53963.5 $\pm$ 28 653.2 | 23 659.3 $\pm$ 11 357.9 | 119.63 | 0.000 |
| 孕酮(nmol/L)           | 78.02 $\pm$ 3.19        | 67.53 $\pm$ 2.37       | 23.10 $\pm$ 1.28        | 128.26 | 0.000 |
| RI                   | 1.73 $\pm$ 0.46         | 2.16 $\pm$ 0.53        | 2.79 $\pm$ 0.72         | 109.32 | 0.000 |
| LA                   | 1.04 $\pm$ 0.19         | 1.14 $\pm$ 0.22        | 1.28 $\pm$ 0.33         | 117.07 | 0.000 |
| Tim-3(ng/L)          | 352.21 $\pm$ 120.28     | 553.17 $\pm$ 129.53    | 779.35 $\pm$ 162.33     | 162.20 | 0.000 |

2.4 相关性分析 在流产组和流产史组中,LA 比值及 Tim-3 水平分别呈正相关性( $r=0.813, 0.839$ , 均  $P < 0.01$ )。在流产组和流产史组,LA 比值及 Tim-3 水平分别与  $\beta$ -HCG 及孕酮水平有负相关性,而与 RI 则呈正相关性(均  $P < 0.01$ )。妊娠外周血 LA 比值及 Tim-3 水平与  $\beta$ -HCG,孕酮水平及 RI 的相关系数( $r$ )见表2。

表2 妊娠外周血 LA 比值及 Tim-3 水平与  $\beta$ -HCG,孕酮水平及 RI 的相关系数

| 项目           | 流产史组   |        | 流产组    |        |
|--------------|--------|--------|--------|--------|
|              | LA     | Tim-3  | LA     | Tim-3  |
| $\beta$ -HCG | -0.767 | -0.782 | -0.798 | -0.813 |
| 孕酮           | -0.739 | -0.757 | -0.759 | -0.775 |
| RI           | 0.753  | 0.769  | 0.787  | 0.793  |

## 3 讨论

研究认为,RSA 患者外周血液呈现原因尚不明确的高凝状态或存在微血栓的形成<sup>[5]</sup>。这种状况可引起胎盘的血液循环障碍,影响胎儿的血氧供应,进而导致流产等不良妊娠结局的发生。胎盘在发育过程中受内外因素的刺激可产生 LA 等物质<sup>[6]</sup>。研究发

现 LA 可损伤血管内皮细胞、激活血小板、抑制蛋白 C 活化进而导致纤维蛋白溶解系统活性降低,因此 LA 被认为是导致 RSA 患者血栓形成的独立危险因素<sup>[7]</sup>。GEBHART 等<sup>[8]</sup>对既往有血栓史或妊娠并发症史患者的研究发现,LA 的持续阳性与妊娠并发症的发生和妊娠流产显著相关。尽管大多数妊娠患者使用低分子肝素进行抗凝治疗,但持久性的 LA 阳性导致妊娠并发症的发生率达到 70%。在前瞻性的研究中,LA 阳性被确定为妊娠并发症的主要危险因素,RSA 妇女中 LA 阳性率为 25.6%。进一步地研究发现流产次数与 LA 之间也有相关性<sup>[9]</sup>。本研究结果显示流产史组孕早期的 LA 比值显著高于正常妊娠孕妇,且流产组 LA 比值增高更显著。提示监测孕早期外周血液的 LA 比值可及时了解其体内的凝血及纤溶活性状况,并采取适当的干预措施,降低 RSA 发生的风险。

人类 Tim 家族包括 Tim-1, Tim-3 和 Tim-4。Tim-3 特异性表达于 TH1, Th17, CD8 T 细胞、单核细胞和树突状细胞中,研究证实 Tim-3 通过与其配体 galectin-9 的结合负性调节干扰素的分泌并阻止 Th1 细胞因子的释放<sup>[10,11]</sup>。目前认为,Th1/Th2 的动态平衡对维持正常妊娠起到重要作用,正常妊娠时 Th1/Th2 保持一

定的平衡,但以 Th2 型细胞因子占优势,若 Th1 型细胞因子增加则可能导致妊娠失败<sup>[11]</sup>。ZHUANG 等<sup>[10]</sup>认为正常妊娠的维持依赖于 Th2 细胞因子活性的增加,若胎盘中 Th1 细胞因子增加则可能促进 Tim-3 的释放,直接影响母婴免疫耐受,进而导致妊娠失败<sup>[10]</sup>。和秀魁等<sup>[1]</sup>对 52 例 RSA 患者的研究显示,RSA 组血清 Tim-3 浓度显著高于正常妊娠孕妇。然而,目前关于 RSA 与 Tim 分子的研究却很少。本研究结果显示流产史组和流产组孕早期的 Tim-3 水平显著高于正常妊娠孕妇组,且流产组孕妇 Tim-3 水平增高更显著。提示检测 Tim-3 水平可监测孕早期 Th1/Th2 的动态平衡,并为妊娠的正常维持提供理论依据。

研究认为血清足量的 HCG 及孕酮水平可以维持正常的妊娠过程,其水平的下降可能引起流产等不良的妊娠结局<sup>[12-13]</sup>。本研究结果显示,流产史组及流产组孕早期血清 HCG 及孕酮水平明显低于正常妊娠组。相关性分析的结果显示,RSA 孕妇 LA 比值及 Tim-3 水平分别与  $\beta$ -HCG 及孕酮水平呈负相关性,推测 LA 及 Tim-3 可能与 RSA 的病理过程密切相关。近年来,子宫动脉血流多普勒超声检查广泛应用于习惯性流产和妊娠中晚期并发症的监测。研究认为自发性流产孕妇产前螺旋动脉血流 RI 显著高于正常妊娠孕妇<sup>[14]</sup>。本研究也印证了上述文献的观点。相关性分析显示,LA 比值及 Tim-3 水平分别与 RI 呈正相关性,提示 LA 及 Tim-3 可能参与 RSA 的发生和发展。

综上所述,孕早期 LA 及 Tim-3 对 RSA 具有较高的评估价值。检测 LA 比值及 Tim-3 水平可以为 RSA 的临床干预提供理论依据。

#### 参考文献:

- [1] 和秀魁,陶莉莉,袁晓兰,等.可溶性 Tim-3 对原因不明性复发性流产患者 Th1/Th2 分化的免疫调节作用及其机制[J].吉林大学学报(医学版),2016,42(6):1163-1167.  
HE Xiukui, TAO Lili, YUAN Xiaolan, et al. Immunoregulatory effect of soluble Tim-3 on Th1/Th2 differentiation in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion and its mechanism [J]. Journal of Jilin University ( Medical Edition ). 2016, 42 ( 6 ): 1163-1167.
- [2] FAN Qin, ZHANG Juanjuan, CUI Yu, et al. The synergic effects of CTLA-4/Foxp3-related genotypes and chromosomal aberrations on the risk of recurrent spon-

taneous abortion among a Chinese Han population [J]. J Hum Genet. 2018, 63(5): 579-587.

- [3] 林丽慧,陈瑾,唐梅.胎盘蛋白 14 增强调节性 T 细胞诱导滤泡调节性 T 细胞比例增加的作用及机制研究[J].中国免疫学杂志,2018,34(7):1075-1078.  
LIN Lihui, CHEN Jin, TANG Mei. Effect and mechanism of placental protein 14 proliferation of follicular regulatory T cells induced by regulatory T cells [J]. Chinese Journal of Immunology, 2018, 34 ( 7 ): 1075-1078.
- [4] 何全利,刘伟,杨思伟,等.不明原因复发性流产孕妇检测狼疮抗凝物质和同型半胱氨酸的意义[J].中国现代医学杂志,2018,28(27):94-97.  
HE Quanli, LIU Wei, YANG Siwei, et al. Clinical significance of screening lupus anticoagulants and homocysteine in unknown recurrent spontaneous abortion women [J]. China Journal of Modern Medicine, 2018, 28 ( 27 ): 94-97.
- [5] 肖欢,高洁,金艳荣,等.妊娠期血栓前状态孕妇凝血功能的变化分析[J].首都医科大学学报,2016,37(3):382-384.  
XIAO Huan, GAO Jie, JIN Yanrong, et al. Analysis of changes of blood coagulation function in pregnant women with prethrombotic state [J]. Journal of Capital Medical University, 2016, 37 ( 3 ): 382-384.
- [6] 王英,林向华,罗晓红,等.狼疮抗凝物质与复发性流产关系探讨[J].实用医学杂志,2015,31(11):1796-1798.  
WANG Ying, LIN Xianghua, LUO Xiaohong, et al. The relationship between lupus anticoagulants and recurrent abortion [J]. The Journal of Practical Medicine, 2015, 31 ( 11 ): 1796-1798.
- [7] 沈韻,刘禹,梁茜,等.血栓弹力图参数与血浆狼疮抗凝物质相关性探讨[J].现代检验医学杂志,2018,33(5):8-11.  
SHEN Yun, LIU Yu, LIANG Qian, et al. Correlation between lupus anticoagulant in plasma and the parameters of thromboelastography [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33 ( 5 ): 8-11.
- [8] GEBHART J, POSCH F, KODER S M, et al. High risk of adverse pregnancy outcomes in women with a persistent lupus anticoagulant [J]. Blood Adv. 2019, 3(5): 769-776.
- [9] AL JAMEIL N, TYAGI P, AL SHENEFY A. Incidence of anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant factor among women experiencing unexplained

- recurrent abortion and intrauterine fetal death[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(3): 3204-3209.
- [10] ZHUANG Xuewei, XIA Xiyan, LIU Lingxiao, et al. Expression of Tim-3 in peripheral blood mononuclear cells and placental tissue in unexplained recurrent spontaneous abortion[J]. Medicine (Baltimore). 2018, 97(38): e12099.
- [11] 卿吉琳, 陈治中, 谭卫红. TIM-3-Gal-9 信号途径在原因不明复发性流产中的研究进展[J]. 中国免疫学杂志. 2018, 34(11): 1743-1747.
- QING Jilin, CHEN Zhizhong, TAN Weihong. Research progress of TIM-3-Gal-9 pathway in unexplained recurrent spontaneous abortion[J]. Chinese Journal of Immunology. 2018, 34(11): 1743-1747
- [12] 高宝侠, 谢琪, 崔绪琴, 等. 血清 hCG、孕酮水平与复发性早期妊娠流产相关性探讨[J]. 中国计划生育学杂志. 2018, 26(9): 807-810.
- GAO Baoxia, XIE Qi, CUI Xuqin, et al. Study of the relationship between level of serum hCG or progesterone with recurrent early spontaneous miscarriage[J]. Chinese Journal of Family Planning. 2018, 26(9): 807-810.
- [13] 苏辉, 左莉莉, 孙海茹, 等. 血清 HCG、孕酮水平与复发性流产女性早期妊娠流产的相关性[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(4): 595-597.
- SU Hui, ZUO Lili, SUN Hairu, et al. The correlation between HCG and progesterone levels in serum and early pregnancy abortion in women with recurrent abortion[J]. The Journal of Practical Medicine, 2016, 32(4): 595-597.
- [14] 莫秀梅. 自发性流产患者妊娠第7周超声检查指标的变化及意义[J]. 河北医学, 2018, 24(9): 1571-1574.
- MO Xiumei. Changes and significance of ultrasonography in the 7th week of pregnancy of spontaneous abortion patients[J]. Hebei Medicine, 2018, 24(9): 1571-1574.

收稿日期: 2019-07-26

修稿日期: 2019-08-12

(上接 59 页)

- [2] 刘心伟, 王志盛, 许晓娜, 等. 河南省中医院 881 株铜绿假单胞菌金属  $\beta$ -内酰胺酶流行情况分析[J]. 现代预防医学, 2018, 45(18): 3389-3392.
- LIU Xinwei, WANG Zhisheng, XU Xiaona, et al. Epidemiological analysis on metallo-beta-lactamase in 881 strains of Pseudomonas aeruginosa isolated from Henan province hospital of TCM[J]. Modern Preventive Medicine, 2018, 45(18): 3389-3392.
- [3] 闫玲, 翟菁华, 顾兵, 等. mCIM 法检测产碳青霉烯菌株的性能评价[J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41(4): 321-323.
- YAN Ling, ZHAI Jinghua, GU Bing, et al. Evaluation of mCIM for detecting carbapenemase producing strain[J]. Chin J Lab Med, 2018, 41(4): 321-323.
- [4] PASTERAN F, VELIO O, RAPOPORT M, et al. Sensitive and specific modified Hodge test for KPC and metallo-beta-lactamase detection in Pseudomonas aeruginosa by use of a novel indicator strain, klebsiella pneumoniae ATCC 70063 [J]. J Clin Microbiol, 2011, 49(12): 4301-4303.
- [5] 谢国艳, 高志生, 许俊, 等. Cica-Beta Test 试剂盒检测耐亚胺培南铜绿假单胞菌金属  $\beta$ -内酰胺酶的评估[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(1): 123-125.
- XIE Guoyan, GAO Zhisheng, Xu Jun, et al. Evaluation of Cica-Beta test kit for detection of metallo-beta-lactamase-producing Pseudomonas aeruginosa [J]. J Mod Lab Med, 2015, 30(1): 123-125.
- [6] 谢国艳, 高志生, 许俊, 等. PAE-MHT 法检测铜绿假单胞菌金属  $\beta$ -内酰胺酶的临床适用性的评估[J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(6): 982-985.
- XIE Guoyan, GAO Zhisheng, Xu Jun, et al. Evaluation of Pseudomonas aeruginosa modified Hodge test for detection of metallo-beta-lactamase producing Pseudomonas aeruginosa [J]. Chin J Lab Diagn, 2014, 18(6): 982-985.
- [7] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2016 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 17(5): 481-491.
- HU Fupin, GUO Yan, ZHU Demei, et al. CHINET surveillance of bacterial resistance across China: report of the results in 2016[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2016, 17(5): 481-491.
- [8] MACVANE S H, CRANDON J L, NICHOLS W W, et al. In vivo efficacy of humanized exposures of ceftazidime-avibactam in comparison with ceftazidime against contemporary Enterobacteriaceae isolates [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(11): 6913-6919.
- [9] 马玉兰, 宋文杰, 李继红, 等. mCIM 与 eCIM 筛选肠杆菌科细菌碳青霉烯酶的效果评价[J]. 临床检验杂志, 2018, 36(9): 650-654.
- MA Yulan, SONG Wenjie, LI Jihong, et al. Evaluation for effectiveness: mCIM and eCIM for screening carbapenemase in Enterobacteriaceae [J]. Chin J Clin Lab Sci, 2018, 36(9): 650-654.

收稿日期: 2019-08-05

修稿日期: 2019-08-23