

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.01.006

抗苗勒管激素评估促排卵治疗中卵巢反应性的临床应用*

孟 丹, 赵俊婷, 何 畏[△]

陆军军医大学第一附属医院妇产科生殖医学中心, 重庆 400038

摘要:目的 筛选促排卵治疗中对卵巢反应性预测准确率较高的指标。方法 回顾性分析 2018 年 1—12 月于该院妇产科生殖医学中心接受辅助生殖助孕治疗的 549 例女性患者为研究对象, 并根据获卵数将卵巢反应性分为高反应组($n=125$)、正常反应组($n=336$)及低反应组($n=88$), 对不同组建立 Logistic 回归模型, 在年龄、体质量指数(BMI)、窦卵泡数(AFC)、促卵泡激素(FSH)及抗苗勒管激素(AMH)中筛选预测指标。以 2019 年 1—5 月的 992 例患者资料为依据对筛选后的预测指标进行验证。结果 3 组患者年龄、AFC、AMH 比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。用 AMH 预测卵巢低反应和高反应的 cut-off 值分别为 1.87、5.22 ng/mL, 且 AMH 对卵巢低反应的预测价值优于卵巢高反应。AMH 联合年龄和(或)FSH 后并不能明显提高 AMH 的预测效能。结论 血清 AMH 是促排卵治疗中预测卵巢反应性的一个较为可靠的指标, 各实验室根据各自的检测方法拟定各自的检测阈值非常必要, 其在该实验室条件下的 cut-off 值对临床卵巢反应性的控制具有重要的指导意义。

关键词:辅助生殖技术; 抗苗勒管激素; 窦卵泡数; 促卵泡激素; 卵巢反应性**中图分类号:**R711.6**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2020)01-0020-05**Clinical applications of anti-müllerian hormone in evaluating ovarian responses on ovulation induction***MENG Dan, ZHAO Junting, HE Wei[△]*Reproductive Medicine Center, the First Affiliated Hospital of Army Military Medical University, Chongqing 400038, China*

Abstract: **Objective** To explore and select the predictive indicators with higher accuracy of ovarian response on ovulation induction. **Methods** A retrospective analysis of basic clinical information and treatment outcome among 549 cases of female patients who accepted assisted reproduction technology treatment in Reproductive Medicine Centre of the First Affiliated Hospital of Army Military Medical University during January to December in 2018. All cycles were divided into three groups according to the ovarian response based on the number of retrieved oocytes, including high response (125 cases), poor response (88 cases), normal response (336 cases). The Logistic regression model was applied to different groups to screen the predictive indicators from age, body mass index (BMI), antral follicle count (AFC) and basal follicle stimulating hormone (FSH), serum anti-müllerian hormone (AMH). The results were tested and verified in 992 cases from January to May in 2019. **Results** The differences on age, AFC and AMH among three groups were significant ($P<0.05$). The cut-off value of AMH in predicting ovarian response and high ovarian response were 1.87, 5.22 ng/mL respectively. The predictive value of AMH for low ovarian response was superior to high ovarian response. AMH combined with age and or FSH did not seem to have significant improvement to predict ovarian response. **Conclusion** AMH was a relatively reliable indicator in ovarian response prediction of ovulation induction. It is essential for each testing center to set its own cut-off value according to different testing methods and situations. The cut-off values under this experiment condition have a critical meaning as a guidance to the clinical application for ovarian response controlling.

Key words: assisted reproduction technology; anti-müllerian hormone; antral follicle count; basal follicle stimulating hormone; ovarian response

* 基金项目:重庆市社会事业与民生保障科技创新专项基金项目(cstc2017shms-zdyfX0035)。

作者简介:孟丹,女,技师,主要从事医学检验研究。△ 通信作者, E-mail: anyhewei@163.com。

随着女性年龄增长, 卵巢细胞产生的数量和质量也随之下降, 卵巢储备能力降低, 生育能力下降。如今, 人类辅助生殖技术已经成为帮助低生育能力及不孕患者成功受孕的一种重要方法, 包括人工授精(AI)和体外受精(IVF)。IVF 实施过程中, 在标准剂量的促性腺激素(Gn)作用下, 由于个体差异, 控制性促排卵(COS)后的卵巢反应仍有不同。IVF 的成功与否取决于多种因素, 其中卵巢的反应性起着重要的作用。卵巢低反应和过高反应都会导致 IVF 周期取消率增高, 因此找到能预测卵巢反应性的关键指标将有助于提高 IVF 的成功率。目前, 用于评估卵巢反应性的指标主要包括年龄、窦卵泡数目(AFC)、抑制素 B、促卵泡激素(FSH)及血清抗苗勒管激素(AMH)水平, 其中 AMH 水平被认为是预测卵巢反应性的重要指标^[1-2]。临床上, 在对患者行 Gn 刺激后, AMH 可以鉴别出卵巢低反应^[3]及卵巢过度刺激综合征(OHSS)的患者(卵巢高反应)^[4], 并且有可能通过调节 Gn 初始剂量来降低发生不良反应的风险^[5]。有临床研究数据表明, AMH 独立预测卵巢高、低反应的表现优于其他相关指标^[6]。尽管国内外研究已经揭示了 AMH 的临床应用潜力, 且关于其预测卵巢反应性的研究也被日渐关注, 但是由于各实验室条件、检测试剂盒不同等种种因素, 尚未有明确、统一的标准来对 AMH 水平的检测结果进行解释, 如不同试剂盒确定的 AMH 预测卵巢反应程度的 cut-off 值并不一致, 因此, AMH 作为单因素进行独立预测, 或结合其他指标进行多因素综合预测的效果仍具有局限性和争议性^[7]。本研究根据获卵数对患者进行反应性分类, 结合临床及前人研究中对卵巢储备功能有较大预测意义的指标进行统计分析, 旨在筛选本实验室条件下预测卵巢储备功能的有效指标和最适方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1—12 月于陆军军医大学第一附属医院妇产科生殖医学中心接受辅助生殖助孕治疗的 549 例女性患者资料进行回顾性分析, 并以 2019 年 1—5 月的 992 例患者资料为依据对统计结果进行验证。纳入标准^[8]: (1) 年龄 20~40 岁; (2) 符合《妇产科学(第 9 版)》的不孕症诊断标准, 无

卵巢及盆腔手术史; (3) 不孕原因为输卵管因素、男方因素或不明原因不孕; (4) 染色体核型为 46XX。排除标准: (1) 多囊卵巢综合征和子宫内膜异位症; (2) 甲状腺功能异常。根据获卵数将符合标准的 549 例患者分为 3 组: (1) 低反应组, <5 个, 88 例; (2) 正常反应组, 5~15 个, 336 例; (3) 高反应组, >15 个, 125 例。

1.2 检测方法 基础内分泌检测: 采集空腹静脉血, 采用 ELISA 对患者血清 AMH、FSH 进行检测(BIO-RAD 酶标仪, 美国伯乐)。基础 AFC 检测: 采用经阴道彩色多普勒超声诊断仪(DC-8PRO, 迈瑞)进行检测, 测量患者自然月经周期第 2 至 5 天的 AFC(直径 2~9 mm)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理及统计分析, 不符合正态分布的定量资料用中位数(四分位数间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示, 组间两两比较采用 Kruskal-Wallis 非参数检验; 采用 Logistic 多元逐步回归筛选影响卵巢反应性的预测指标。制作受试者工作特征(ROC)曲线, 以 Youden 指数最大点作为指标的最佳截断值(cut-off 值)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者的临床基本情况比较 与正常反应组相比, 高反应组的年龄明显较小, FSH 较低, AFC、AMH 水平较高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 与正常反应组比较, 低反应组年龄较大, FSH 较高, AFC、AMH 水平较低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。3 组间 BMI 比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 卵巢低反应相关影响因素分析 根据表 1 结果及临床经验, 将影响卵巢低反应的相关因素分别进行单因素 Logistic 回归及多因素逐步 Logistic 回归, 发现患者的年龄、AMH、AFC、FSH 对卵巢低反应具有较大预测价值。随后应用 ROC 曲线比较不同预测因素的临床效能, 结果显示 AMH 及年龄+AMH+FSH 的 AUC 较大, 预测效能较好, 且二者之间没有差异, AMH 的 cut-off 值为 1.87 ng/mL, 见表 2 及图 1。

表 1 各组一般情况比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

卵巢反应分组	n	年龄(岁)	AMH(ng/mL)	BMI(kg/m ²)	AFC(个)	FSH(mIU/mL)
低反应组	88	34(30.3, 38.0)	0.61(0.26, 1.42)	21.8(19.6, 24.4)	6(4, 9)	9.97(7.13, 14.00)
正常反应组	336	30(28.0, 33.0)	3.19(1.96, 5.22)	21.6(19.8, 23.4)	13(10, 18)	7.48(6.39, 8.99)
高反应组	125	29(26.5, 31.0)	6.55(4.39, 9.94)	21.5(19.9, 24.1)	18(14, 24)	6.66(5.72, 7.92)
Z		64.934	208.171	0.170	168.231	59.804
P		<0.010	<0.001	>0.05	<0.001	<0.001

表 2 单因素及多因素预测卵巢低反应的 ROC 曲线分析结果

项目	AUC (95%CI)	cut-off 值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	β	SE	Wald	OR (95%CI)	P
年龄(岁)	0.731(0.686~0.773) ^a	≥33.00	55.7	81.3	0.197	0.029	46.863	1.217(1.151~1.288)	<0.001
AMH(ng/mL)	0.891(0.858~0.919)	≤1.87	86.4	78.3	-1.163	0.149	60.974	0.312(0.233~0.418)	<0.001
AFC(个)	0.843(0.805~0.876) ^a	≤9.00	81.8	76.8	-0.261	0.034	59.519	0.770(0.721~0.823)	<0.001
FSH(mIU/mL)	0.706(0.660~0.749) ^a	≥9.76	56.8	83.9	0.239	0.037	41.420	1.270(1.181~1.365)	<0.001
年龄+AMH+FSH	0.894(0.860~0.921)	—	83.0	80.7	—	—	—	—	—
年龄 ^b (个)	—	—	—	—	0.077	0.034	5.057	1.080(1.010~1.156)	<0.050
AMH ^b (ng/mL)	—	—	—	—	-0.911	0.151	36.481	0.402(0.299~0.540)	<0.001
FSH ^b (mIU/mL)	—	—	—	—	0.118	0.043	7.708	1.126(1.035~1.224)	<0.010

注:与卵巢低反应预测中年龄+AMH+FSH 比较,^aP<0.05;—表示无数据;^b为多因素 Logistic 回归数据。

表 3 单因素及多因素预测卵巢高反应的 ROC 曲线分析

项目	AUC (95%CI)	cut-off 值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	β	SE	Wald	OR (95%CI)	P
年龄(岁)	0.598(0.552~0.643) ^c	≤28.00	47.2	68.9	-0.099	0.029	11.730	0.906(0.856~0.958)	<0.001
AMH(ng/mL)	0.761(0.720~0.800)	≥5.22	68.0	75.5	0.239	0.032	54.962	1.270(1.192~1.353)	<0.001
AFC(个)	0.725(0.682~0.765) ^c	≥16.00	63.2	70.4	0.095	0.015	42.745	1.100(1.069~1.131)	<0.001
FSH(mIU/mL)	0.625(0.579~0.669) ^c	≤7.16	64.0	58.4	-0.168	0.050	11.439	0.845(0.767~0.932)	<0.001
AMH+FSH	0.763(0.722~0.801)	—	83.2	61.4	—	—	—	—	—
AMH ^d (ng/mL)	—	—	—	—	0.175	0.041	17.709	1.191(1.098~1.292)	<0.001
FSH ^d (mIU/mL)	—	—	—	—	-0.119	0.054	4.931	0.888(0.800~0.986)	<0.050

注:与卵巢高反应预测中 AMH+FSH 比较,^cP<0.05;—表示无数据;^d为多因素 Logistic 回归数据。

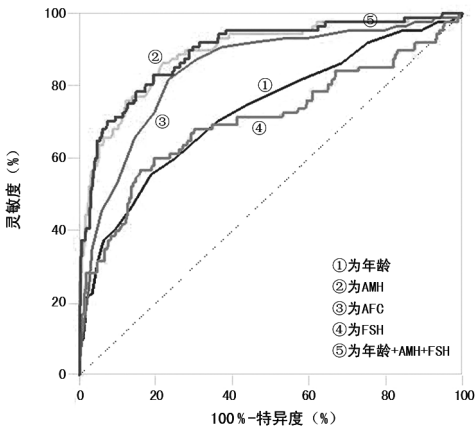


图 1 单因素及多因素预测卵巢低反应的 ROC 曲线

2.3 卵巢高反应相关影响因素分析 以同样方法分析影响卵巢高反应的相关因素,发现患者年龄、AMH、AFC、FSH 对卵巢高反应具有较大预测价值。同样应用 ROC 曲线比较不同预测因素的临床效能,发现 AMH 及 AMH+FSH 的 AUC 较大,预测效能较好,且二者之间没有差异,AMH 的 cut-off 值为 5.22 ng/mL,见表 3 及图 2。

2.4 验证 AMH 预测卵巢高、低反应的价值 以上述 AMH 的 cut-off 值作为诊断依据,使用 2019 年 1—5 月患者(共 992 个周期)数据进行验证,结果显

示,AMH 预测卵巢低反应的灵敏度、特异度及准确率分别为 86.4%、81.8%、82.7%,AMH 预测卵巢高反应的灵敏度、特异度及准确率分别为 63.5%、80.5%、76.7%,预测卵巢低反应的价值优于预测卵巢高反应。

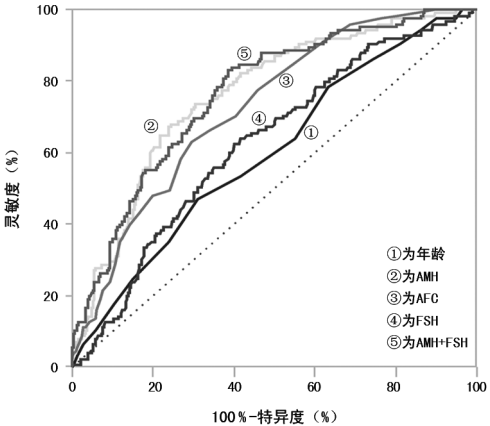


图 2 单因素及多因素预测卵巢高反应的 ROC 曲线

3 讨 论

AMH 是一种二聚体的糖蛋白,由粒细胞产生,是转化生长因子 β 家族(TGF- β)成员^[9]。血液 AMH 水平被认为与 AFC 的数量有很强的相关性,并且具有周期独立性^[10]。近年来,众多研究已证明 AMH 具有

预测卵巢反应性甚至妊娠结局的潜在价值^[11-12]。本文研究对比了文献及临床应用中常见的影响卵巢反应的因素,包括年龄、AFC、AMH 和 FSH,分析了这些因素在不同卵巢反应患者中的基本临床特征,并联合多因素分析比较它们的效能,以期得到本实验室条件下的最佳独立预测因素或组合,从而指导临床应用中的 Gn 启动用量,避免卵巢不良反应,改善促排卵结局。

本研究结果显示,一般情况下,女性患者年龄越大,卵巢低反应的概率越高,本研究中患者年龄范围为 20~40 岁,其中低反应患者年龄中位数为 34 岁,明显大于正常反应组(30 岁)和高反应组(29 岁)。女性卵巢储备功能较好时,FSH 水平较低,AMH 水平较高,Gn 受体表达较多,对外来激素的刺激更为敏感,因此反应性更好,年龄较大的患者则相反^[13]。

有多中心研究结果显示,AMH 随年龄增加而降低,而结合年龄及 AMH 水平可以预测绝经年龄,且准确性较高^[14]。低水平的血清 AMH 患者存在卵巢低反应,从而使周期取消率增高^[15],而高血清 AMH 导致 OHSS,同样会增加周期取消率。本实验室条件下,AMH 对卵巢低反应和高反应的 cut-off 值分别为 1.87(灵敏度为 86.4%,特异度为 78.3%)、5.22 ng/mL(灵敏度为 68.0%,特异度为 75.5%),且 AMH 对卵巢低反应(AUC 为 0.891)的预测价值优于卵巢高反应(AUC 为 0.761),联合年龄和(或)FSH 后并不能明显提高 AMH 的预测效能。将本实验条件下得到的 AMH cut-off 值对最新的周期数据进行验证发现,其预测卵巢低反应的灵敏度、特异度分别为 86.4%、81.8%,准确率为 82.7%;其预测卵巢高反应的灵敏度、特异度分别为 63.5%、80.5%,准确率为 76.7%。可见本实验条件下得出的 AMH cut-off 值对卵巢低反应的预测效果可能更好。

FSH、AFC 和 AMH 作为评价卵巢储备能力的指标已经被广泛运用。研究显示,AMH 预测卵巢低反应的效能较 AFC、FSH 好^[16]。尽管如此,这 3 项指标仍然具有各自的优势和局限性。如 FSH 预测卵巢低反应具有特异度高,但灵敏度低,对卵巢高反应的预测价值不够,月经周期之内或之间变化较大等特点^[5]。就单因素预测来看,AFC 的预测效能与 AMH 最为接近,有研究显示二者具有很强的相关性^[16]。早先也有多个研究探讨 AMH 与 AFC 预测卵巢反应性的优劣,结果显示 AMH 效果更佳,这也与本研究结果一致^[17-18]。从检测过程来看,AFC 与血清 AMH 检测相比,侵入性更小,但 AFC 在月经周期内变化较大,不如 AMH 水平稳定,因此,只能在周期开始时进行检测^[16]。其次,不同机构仪器方法学上的差异、操作者自身的主观判断差异也会导致 AFC 的结果差

异,因此,AFC 的检测对超声检查工作者的要求较高。与 AFC 不同的是,AMH 可在周期内随时检测,一致性较好^[19]。本研究中,AMH 作为一项独立预测卵巢反应的标志物,其效能优于其他独立因素,包括 AFC,而与多因素联合预测效能没有明显差异,这也与其他研究结果相符合。

综上所述,AMH 可以作为一种相对可靠的指标来预测卵巢反应性,临床应用时可根据本实验条件下的阈值预测卵巢高反应及低反应的发生,从而选择适当的方案,以提高治疗安全性和有效性。

参考文献

- [1] LUKASZUK K, LISS J, KUNICKI M, et al. Anti-Müllerian hormone (AMH) is a strong predictor of live birth in women undergoing assisted reproductive technology[J]. Reprod Biol, 2014, 14(3): 176-181.
- [2] ILIODROMITI S, ANDERSON R A, NELSON S M. Technical and performance characteristics of anti-Müllerian hormone and antral follicle count as biomarkers of ovarian response[J]. Hum Reprod Update, 2015, 21(6): 698-710.
- [3] PARK H J, LEE G H, GONG D S, et al. The meaning of anti-Müllerian hormone levels in patients at a high risk of poor ovarian response[J]. Clin Exp Reprod Med, 2016, 43(3): 139-145.
- [4] BROER S L, DOLLEMAN M, VAN DISSELDORP J, et al. Prediction of an excessive response in in vitro fertilization from patient characteristics and ovarian reserve tests and comparison in subgroups: an individual patient data meta-analysis[J]. Fertil Steril, 2013, 100(2): 420-435.
- [5] TAL R, SEIFER D B. Ovarian reserve testing: a user's guide[J]. Am J Obstet Gynecol, 2017, 217(2): 129-140.
- [6] NELSON S M, KLEIN B M, ARCE J C. Comparison of antimüllerian hormone levels and antral follicle count as predictor of ovarian response to controlled ovarian stimulation in good-prognosis patients at individual fertility clinics in two multicenter trials[J]. Fertil Steril, 2015, 103(4): 923-930.
- [7] ILIODROMITI S, SALJE B, DEWAILLY D, et al. Non-equivalence of anti-Müllerian hormone automated assays: clinical implications for use as a companion diagnostic for individualized gonadotrophin dosing [J]. Hum Reprod, 2017, 32(8): 1710-1715.
- [8] 黄会霞, 于医萍, 冯艳奇, 等. 基础抗苗勒管激素在卵泡期长效促性腺激素释放激素激动剂方案中对卵巢反应性及妊娠结局的预测价值[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2018, 38(5): 351-356.
- [9] ANTHONY E, ALICE P, NATHALIE D C, et al. Anti-Müllerian hormone regulation by the bone morphogenetic proteins in the sheep ovary: deciphering a direct regulatory pathway[J]. Endocrinology, 2015, 156(1): 301-313.

- [10] ILIODROMITI S, KELSEY T W, WU O, et al. The predictive accuracy of anti-Müllerian hormone for live birth after assisted conception: a systematic review and meta-analysis of the literature[J]. Hum Reprod Update, 2014, 20(4):560-570.
- [11] BORGES E, BRAGA D P, SETTI A, et al. The predictive value of serum concentrations of anti-Müllerian hormone for oocyte quality, fertilization, and implantation [J]. JBRA Assisted Reprod, 2017, 21(3):176-182.
- [12] SAHMAY S, ONCUL M, TUTEN A, et al. Anti-Müllerian hormone levels as a predictor of the pregnancy rate in women of advanced reproductive age[J]. J Assist Reprod Genet, 2014, 31(11):1469-1474.
- [13] CHENG X, ZHANG Q, LIU M, et al. Establishing age-specific reference intervals for anti-Müllerian hormone in adult Chinese women based on a multicenter population [J]. Clin Chim Acta, 2017, 474:70-75.
- [14] MARCA A L, MINASI M G, SIGHINOLFI G, et al. Female age, serum antimüllerian hormone level, and number of oocytes affect the rate and number of euploid blastocysts in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles[J]. Fertil Steril, 2017, 108(5):777-783.
- [15] GOMEZ R, SCHORSCH M, HAHN T, et al. The influence of AMH on IVF success[J]. Arch Gynecol Obstet, 2016, 293(3):667-673.
- [16] BAKER V L, GRACIA C, GLASSNER M J, et al. Multi-center evaluation of the Access AMH antimüllerian hormone assay for the prediction of antral follicle count and poor ovarian response to controlled ovarian stimulation [J]. Fertil Steril, 2018, 110(3):506-513.
- [17] ANCKAERT E, SMITZ J, SCHIETTECATTE J, et al. The value of anti-Müllerian hormone measurement in the long GnRH agonist protocol: association with ovarian response and gonadotrophin-dose adjustments [J]. Hum Reprod, 2012, 27(6):1829-1839.
- [18] ARCE J, MARCA A L, KLEIN B M, et al. Antimüllerian hormone in gonadotropin releasing-hormone antagonist cycles: prediction of ovarian response and cumulative treatment outcome in good-prognosis patients[J]. Fertil Steril, 2013, 99(6):1644-1653.
- [19] GRACIA C R, SHIN S S, PREWITT M, et al. Multi-center clinical evaluation of the Access AMH assay to determine AMH levels in reproductive age women during normal menstrual cycles[J]. J Assist Reprod Genet, 2018, 35(5):777-783.

(收稿日期:2019-07-03 修回日期:2019-11-08)

(上接第 19 页)

- 像技术与尿 β_2 -微球蛋白检测联合诊断高尿酸肾病的临床研究[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(2):288-294.
- [4] COBET G, GUMMELT T, BOLLMANN R, et al. Assessment of serum levels of alpha-1-microglobulin, beta-2-microglobulin, and retinol binding protein in the fetal blood. A method for prenatal evaluation of renal function [J]. Prenat Diagn, 1996, 16(4):299-305.
- [5] 李华, 高月花, 贾化平, 等. 急性肾损伤肾脏超声造影的初步临床研究[J]. 中国超声医学杂志, 2017, 33(6):533-536.
- [6] 卢永新, 孙阳, 朱芸, 等. 云南高原地区城区居民高尿酸血症发病情况及与慢性肾脏病的相关性研究[J]. 中华肾脏病杂志, 2017, 33(8):589-594.
- [7] MUNILAKSHMI U, PRABHAVATHI K, SHASHIDHAR K N, et al. Association of serum uric acid with anthropometric, HbA1c and lipid profile in diabetic retinopathy[J]. Inter J Curr Res Rev, 2015, 7(4):20-26.
- [8] 张楠, 李雯. 2 型糖尿病肾病早期诊断中尿微量白蛋白肌酐比值检测的临床价值探讨[J/CD]. 临床检验杂志(电子版), 2017, 6(3):158-159.
- [9] 黄俊, 王永红, 马华兰. 血清胱抑素 C、 β_2 微球蛋白、尿微量白蛋白联合检测在糖尿病肾病早期诊断中的临床价值 [J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(1):54-56.
- [10] 迟新栋, 马丽, 何佳, 等. 同型半胱氨酸(Hcy)与血清胱抑素 C(CysC)及尿微量清蛋白(U-mALB)联合检测对高血压早期肾损伤的诊断价值[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(6):939-941.
- [11] 仲晓玲, 张静, 李平. 胱抑素 C、超敏 C 反应蛋白、尿微量白蛋白和尿 β_2 -微球蛋白在早期糖尿病肾病诊断中的应用 [J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(13):5-7.
- [12] 李仲廷. 联合检测 β_2 -微球蛋白和尿微量蛋白对糖尿病肾病早期诊断的临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(8):1372-1374.
- [13] 殷立奎, 朱新兴, 吴红光, 等. 血清胱抑素 C、 β_2 微球蛋白、肌酐在早期 2 型糖尿病肾损伤患者中的表达水平及其临床诊断价值[J]. 医学综述, 2015, 21(23):4370-4372.
- [14] 兰建华, 罗雪梅. 联合检测血清胱抑素 C、血清 β_2 微球蛋白和尿 β_2 微球蛋白在糖尿病肾病早期诊断中的意义 [J]. 医疗装备, 2016, 29(4):10-11.
- [15] 陈树华, 袁炜华, 江小兰. 血清胱抑素 C、 β_2 微球蛋白对早期糖尿病肾病的诊断价值[J]. 海南医学, 2018, 29(12):1693-1695.

(收稿日期:2019-03-02 修回日期:2019-06-12)