

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.15.009

不明原因性早期流产与甲状腺过氧化物酶抗体、孕酮及子宫动脉血流动力学参数相关性研究*

朱晓芳,伍 丽[△],邓雨峰,赖雪梅,黄金园,何 丽,黄 焯
重庆医科大学附属妇女儿童医院妇产科,重庆 400020

摘 要:目的 研究甲状腺过氧化物酶(TPO)抗体、孕酮及子宫动脉血流动力学参数与不明原因性早期流产的相关性。方法 纳入 2019 年 2 月至 2020 年 2 月 1 200 例不明原因性早期流产孕妇作为研究对象,所有患者在孕 6~10 周均行阴道三维超声检查,记录子宫动脉血流动力学参数[收缩期峰值与舒张末期流速比值(S/D)、阻力指数(RI)、搏动指数(PI)]。检测 TPO 抗体与血清孕酮水平,分析 TPO 抗体、血清孕酮与子宫动脉血流动力学相关性,分析 TPO 抗体、孕酮及子宫动脉血流参数对多次流产(流产次数 ≥ 3 次)的诊断价值。结果 TPO 抗体阳性组 684 例,TPO 抗体阴性组 516 例。TPO 抗体阳性组血清孕酮低于 TPO 抗体阴性组,RI、PI 及 S/D 均高于 TPO 抗体阴性组患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Pearson 线性相关分析显示 TPO 抗体水平与 RI、PI 及 S/D 呈正相关($P<0.05$),孕酮水平与 RI、PI 及 S/D 呈负相关($P<0.05$)。1 200 例患者中流产次数 <3 次者 530 例,流产次数 ≥ 3 次者 670 例。不同流产次数患者 RI、PI 及 S/D 水平差异均有统计学意义($P<0.05$)。联合子宫动脉血流参数与血清 TPO 抗体、孕酮判断多次流产的 AUC 为 0.838($SE=0.039,95\%CI=0.763\sim 0.914,P<0.05$),灵敏度为 0.911,特异度为 0.766。结论 TPO 抗体、血清孕酮与子宫动脉血流参数与不明原因性早期流产有相关性,TPO 抗体、血清孕酮及子宫动脉参数(RI、PI、S/D)对判断发生多次流产有一定价值,联合检测可提高对多次流产的诊断效能,临床应针对相关指标异常患者加强监测及干预,以避免再次流产。

关键词:不明原因性早期流产; 甲状腺过氧化物酶抗体; 孕酮; 子宫动脉血流动力学
中图法分类号:R446.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2022)15-2050-05

Correlation between unexplained early abortion with thyroid peroxidase antibody, progesterone and uterine artery hemodynamic parameters*

ZHU Xiaofang, WU Li[△], DENG Yufeng, LAI Xuemei, HUANG Jinyuan, HE Li, HUANG Chan
Department of Gynecology and Obstetrics, Women and Children's Hospital
of Chongqing Medical University, Chongqing 400020, China

Abstract: **Objective** To study the correlation between unexplained early abortion with thyroid peroxidase (TPO) antibody, progesterone and uterine artery hemodynamic parameters. **Methods** A total of 1 200 pregnant women with unexplained early abortion from February 2019 to February 2020 were included in the study. All patients underwent vaginal three-dimensional ultrasonography at 6 to 10 weeks of gestation, and the hemodynamic parameters of uterine artery [ratio of peak systolic velocity to end diastolic velocity (S/D), the resistance index (RI) and pulsatility index (PI)] were recorded. The TPO antibody and serum progesterone were detected, the correlation between TPO antibody, serum progesterone and uterine artery hemodynamic parameters were analyzed, and the diagnostic value of TPO antibody, progesterone and uterine artery hemodynamic parameters for multiple abortions (abortions ≥ 3 times) were analyzed. **Results** There were 684 cases of positive TPO antibody and 516 cases of negative TPO antibody. The level of serum progesterone in patients with positive TPO antibody group was lower than that in patients with negative TPO antibody group, the RI, PI and S/D were higher than those in patients with negative TPO antibody group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The Pearson linear correlation analysis showed that the TPO antibody level was positively correlated RI, PI and S/D ($P<0.05$), the progesterone level was negatively correlated with RI, PI and S/D ($P<0.05$). Among 1 200 patients, 530 had less than three abortions and 670 had three or

* 基金项目:重庆市渝中区技术预见与制度创新项目(20200159)。
作者简介:朱晓芳,女,主治医师,主要从事生殖内分泌研究。 [△] 通信作者, E-mail: 54533212@qq.com。
网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20220722.1902.002.html\(2022-07-26\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20220722.1902.002.html(2022-07-26))

more than three abortions. There were statistically significant differences of RI, PI and S/D levels in patients with different abortion times ($P < 0.05$). The AUC of combining uterine artery hemodynamic parameter with serum TPO antibody and progesterone to determine multiple abortions was 0.838 ($SE = 0.039, 95\% CI = 0.763 - 0.914, P < 0.05$), the sensitivity was 0.911, and the specificity was 0.766. **Conclusion** TPO antibody, serum progesterone and uterine artery blood flow parameters are correlated with unexplained early abortion. TPO antibody, serum progesterone and uterine artery parameters (RI, PI and S/D) have some value in determination of multiple abortions. Combined detection could improve the diagnostic efficiency of multiple abortions. Clinical monitoring and intervention should be strengthened for patients with abnormal related indicators to avoid repeated abortions.

Key words: unexplained early abortion; thyroid peroxidase antibody; progesterone; uterine artery hemodynamic parameter

不明原因性早期流产病因复杂,多进展至习惯性流产,影响患者生活质量,长期以来一直备受临床关注^[1]。既往报道显示,对于不明原因性早期流产孕妇,妊娠期可伴有子宫动脉血流动力学异常^[2],但其仍不能解释部分血流正常患者流产原因。甲状腺过氧化物酶(TPO)抗体是目前广泛应用于自身免疫性甲状腺疾病诊治中的抗体类型^[3-4],叶文慧等^[5]报道提到,TPO 抗体阳性可能增加妊娠并发症的发生率。有研究表明,血清孕酮与流产存在一定关系^[6-7]。但关于不明原因性早期流产与 TPO 抗体、孕酮及子宫动脉血流动力学参数的相关性的研究鲜见报道。因此,本研究收集 1 200 例不明原因性早期流产患者的临床资料,探讨 TPO 抗体、孕酮及子宫动脉血流动力学参数在不明原因性早期流产患者诊疗中的临床价值,为临床干预提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入 2019 年 2 月至 2020 年 2 月本院 1 200 例不明原因性早期流产孕妇作为研究对象。年龄(28.94 ± 7.63)岁;体质量指数(21.57 ± 2.02) kg/m²。纳入标准:(1)年龄 20~35 岁;(2)既往有不明原因性自然流产史;(3)平素月经周期 21~35 d,平均 28 d;(4)停经 10 周内,尿人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)或血 β -HCG 阳性,超声检查结果提示宫腔内有单个孕囊,并且孕囊内见原始心管搏动。排除标准:(1)存在自身免疫性疾病、内分泌异常、子宫畸形、肿瘤、染色体异常;(2)存在高血压、心律失常等影响血流动力学的疾病,近期服用影响血管扩张收缩类药物;(3)超声检查结果提示双胎及多胎妊娠;(4)接受体外受精-胚胎移植技术;(5)无法长期配合随访。

1.2 方法 均在患者停经 6~10 周行阴道三维超声检查,记录子宫动脉血流动力学参数[收缩期峰值与舒张末期流速比值(S/D)、阻力指数(RI)、搏动指数(PI)]。在患者 6~10 周检测患者肘静脉血,检测 TPO 抗体和血清孕酮水平。根据 TPO 抗体检测结果将 1 200 例患者分为 TPO 抗体阳性组和 TPO 抗体阴性组,比较两组患者血清孕酮和子宫动脉血流

动力学参数水平,分析 TPO 抗体、血清孕酮与子宫动脉血流动力学参数的相关性。将 1 200 例患者分为非多次流产组(流产次数 <3 次)和多次流产组(流产次数 ≥ 3 次),比较两组患者 RI、PI 及 S/D 等子宫动脉血流动力学参数水平,以流产次数是否 ≥ 3 次为状态变量,以血清 TPO 抗体、血清孕酮及子宫动脉血流动力学参数为检验变量,分析其判断发生多次流产的价值。

1.2.1 阴道三维彩超检查 采用 JH-970 型三维彩色多普勒超声诊断仪,患者取截石位,经阴道置入探头,至阴道后穹窿部,行子宫矢状面和横断面扫描,记录子宫形态、位置,暴露子宫动脉升支,信号充盈后启动三维多普勒功能模式,获取清晰多普勒脉冲血流频谱,测定 S/D,计算 RI 与 PI。

1.2.2 TPO 抗体与血清孕酮检测 取清晨肘静脉血 5 mL,离心后送检。采用全自动化学发光免疫定量分析仪,以化学发光法检测血清 TPO 抗体水平,试剂盒由武汉明德生物科技股份有限公司提供,采用放射免疫法检测血清孕酮水平,试剂盒由北京福瑞生物工程公司提供。以 TPO 抗体水平 ≥ 5.61 IU/mL 为 TPO 抗体阳性^[8]。

1.3 统计学处理 选用 SPSS22.0 软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料采用频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 线性相关分析对 TPO 抗体、孕酮与子宫动脉血流动力学参数相关性进行分析;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 TPO 抗体、孕酮及子宫动脉血流参数对多次流产的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组孕酮水平比较 1 200 例患者均获得有效数据,其中 TPO 抗体阳性组 684 例,血清孕酮水平为(18.52 ± 6.09)mg/L,TPO 抗体阴性组 516 例,血清孕酮水平为(29.44 ± 7.32)mg/L,两组血清孕酮水平比较,差异有统计学意义($t = 28.176, P < 0.001$)。

2.2 两组 RI、PI 及 S/D 比较 TPO 抗体阳性组患者 RI、PI 及 S/D 均高于 TPO 抗体阴性组患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组 RI、PI 及 S/D 比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	RI	PI	S/D
TPO 抗体阳性组	684	0.87±0.12	2.51±0.28	7.93±0.54
TPO 抗体阴性组	516	0.82±0.07	2.17±0.31	6.22±0.46
<i>t</i>		8.443	19.882	57.825
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 TPO 抗体、孕酮与子宫动脉血流动力学参数相关性分析 Pearson 线性相关分析结果显示,TPO 抗体水平与 RI、PI 及 S/D 呈正相关($r=0.328,0.419,0.519,P<0.05$),孕酮水平与 RI、PI 及 S/D 呈负相关($r=-0.414,-0.279,-0.283,P<0.05$)。

2.4 不同流产次数患者 RI、PI 及 S/D 比较 1 200 例患者中流产<3 次者 530 例,流产≥3 次者 670 例。非多次流产组患者与多次流产组患者 RI、PI 及 S/D 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同流产次数患者 RI、PI 及 S/D 比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	RI	PI	S/D
非多次流产组	530	0.81±0.09	2.23±0.32	6.53±0.89
多次流产组	670	0.86±0.11	2.48±0.27	7.71±0.77
<i>t</i>		8.461	14.671	24.600
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.5 子宫动脉血流动力学参数、TPO 抗体及孕酮对多次流产的诊断价值 分别以 RI、PI、S/D、TPO 抗体及孕酮水平为检验变量,以流产次数是否≥3 次为状态变量,绘制 ROC 曲线,结果显示,RI、PI 及 S/D 对多次流产有一定的诊断价值,其曲线下面积(AUC)分别为 0.732、0.712、0.699($P<0.05$)。血清孕酮诊断多次流产的 AUC 为 0.733 (95%CI: 0.641~0.825, $P<0.001$),灵敏度为 0.768,特异度为 0.594,最佳截断值为 21.50 ng/L。血清 TPO 抗体水平诊断多次流产的 AUC 为 0.690 (95%CI: 0.594~0.785, $P<0.001$),灵敏度为 0.734,特异度为 0.536,最佳截断值为 5.7 IU/mL。根据平行诊断试验原则,联合子

宫动脉血流动力学参数、血清 TPO 抗体及血清孕酮水平,以流产次数是否≥3 次为状态变量,以最佳截断值为界作为检验变量,绘制 ROC 曲线,结果显示联合检测诊断多次流产的 AUC 为 0.838 (95%CI: 0.763~0.914, $P<0.001$),灵敏度为 0.911,特异度为 0.766,见图 1~4、表 3。

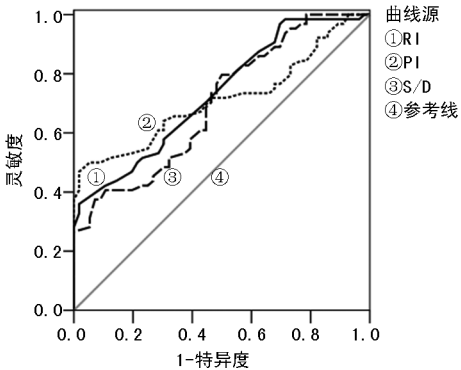


图 1 子宫动脉血流动力学参数诊断多次流产的 ROC 曲线分析

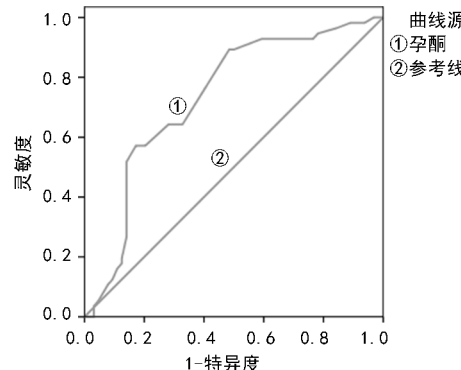


图 2 血清孕酮诊断多次流产的 ROC 曲线分析

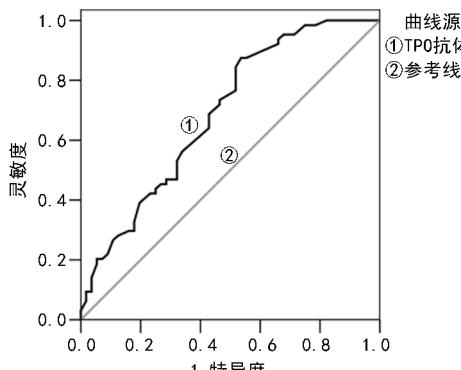


图 3 TPO 抗体水平诊断多次流产的 ROC 曲线分析

表 3 子宫动脉血流动力学参数、TPO 抗体及孕酮对多次流产诊断效能分析							
检验指标	AUC	95%CI	<i>P</i>	SE	灵敏度	特异度	最佳截断值
RI	0.732	0.644~0.820	<0.001	0.045	0.641	0.625	0.895
PI	0.712	0.619~0.805	<0.001	0.047	0.719	0.536	2.360
S/D	0.699	0.607~0.791	<0.001	0.047	0.734	0.546	7.325
孕酮	0.733	0.641~0.825	<0.001	0.047	0.768	0.594	21.50 ng/L
TPO 抗体	0.690	0.594~0.785	<0.001	0.049	0.734	0.536	5.7 IU/mL

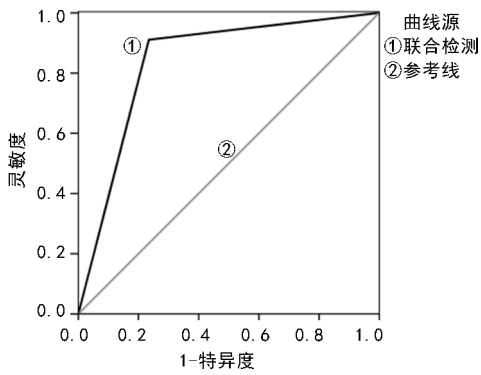


图 4 联合检测诊断多次流产的 ROC 曲线分析

3 讨 论

不明原因性早期流产多表现为反复多次不能明确病因的流产,是造成宫腔黏连和不孕症的重要原因^[9],进一步探讨不明原因性早期流产的病理机制,并对流产进行早期预测对改善妊娠结局具有重要意义。既往报道显示,不明原因性早期流产与患者生活环境、生殖道感染及流产史等多种因素有关^[10-11],但均不能明确解释其流产机制,使其成为临床治疗难点。子宫动脉升支是妊娠早期主要血供来源,受孕以后,子宫动脉改变屈曲状态,逐渐伸展增粗,使血流速度加快,以便为胚胎发育提供营养^[12-13]。但随着孕周延长,胚泡外层的合体滋养层侵蚀作用越发显著,进而破坏子宫螺旋动脉肌层,导致子宫动脉弹性血管阻力降低,形成“高流低阻”现象^[14],使 PI、RI 降低。而若发生不明原因性早期流产,滋养细胞侵蚀作用被抑制,子宫动脉形态未发生显著改变,这使得子宫动脉依然保持较高阻力^[15],表现为 PI、RI 较高。本研究采用经阴道三维彩色超声检查,结果显示不同流产次数患者 RI、PI 及 S/D 比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),提示子宫动脉血流动力学参数有助于评估流产风险。解丹等^[16]也认为 PI、RI 升高多提示凝血异常和血栓形成,这将成为胎盘损伤和流产的诱因。韦卉等^[17]则发现,S/D 不仅可评估子宫胎盘血流灌注状态,还有助于衡量胎盘滋养细胞侵袭能力,与本研究结果基本一致。

本研究还发现不同 TPO 抗体状态患者 PI、RI 及 S/D 比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),推测 TPO 抗体可能通过影响子宫动脉血流灌注,影响妊娠结局。TPO 是甲状腺疾病的特异性抗体,既往有学者认为 TPO 抗体阳性不仅可增加甲状腺功能紊乱发生的概率,也可增加先兆子痫、流产等不良妊娠发生风险^[18-19]。TPO 抗体阳性多提示甲状腺功能紊乱,这可能成为影响妊娠早期子宫动脉血流灌注的潜在诱因。但也有报道认为 TPO 抗体筛查对指导妊娠的价值有限,这可能与纳入样本量的差异有关^[20]。另

外,孕酮是维持妊娠的重要条件,LEE 等^[21]报道已证实监测孕酮水平对指导临床、防治先兆流产具有重要意义。陈延斌等^[22]还将血清孕酮 $< 20 \text{ ng/mL}$ 作为高危妊娠的标准。因此,本研究将血清孕酮作为预测流产的血清指标,结果显示血清孕酮与 RI、PI 及 S/D 呈负相关,提示对于不明原因性早期流产患者,动态监测孕酮可能有助于指导临床,改善妊娠结局。

本研究结果显示,血清孕酮、TPO 抗体及子宫动脉血流动力学参数对多次流产具有一定的诊断价值,联合检测对诊断多次流产的 AUC 大于单项指标,提示不明原因性早期流产可能是多因素综合作用的结果,对于有不明原因流产史的孕妇,联合监测 TPO 抗体、血清孕酮及子宫动脉血流动力学参数有助于提高预测的准确性,以指导临床,降低流产风险。

综上所述,经阴道三维超声检测的 RI、PI 及 S/D,子宫动脉血流动力学参数与 TPO 抗体和血清孕酮水平相关,联合检测子宫动脉血流动力学参数、TPO 抗体和血清孕酮对多次流产具有较高的诊断价值,但本研究仅为初步研究,样本量较小,同时未开展长期随访,仅对多次流产的预测,未能观察各指标与不明原因性早期流产患者最终妊娠结局的关系,还需后续增大研究样本、延长随访时间以获得更为可靠的结论。

参考文献

- [1] 刘云云,向卉芬,曹云霞. ANXA5 单核苷酸多态性 rs2306413 在中国汉族人群中不明原因性复发性流产的相关性研究[J]. 安徽医科大学学报,2016,51(10):1517-1520.
- [2] 宋晓捷,周艳艳,赵莉娜. 胎元饮合寿胎丸加减联合主动免疫治疗不明原因复发性流产患者的疗效及其对辅助性 T 淋巴细胞 17/调节性 T 淋巴细胞免疫失衡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(18):164-169.
- [3] HARCHALI A A, MONTAGNE P, RUF J, et al. Micro-particle-enhanced nephelometric immunoassay of anti-thyroid peroxidase autoantibodies in thyroid disorders[J]. Clin Chem, 2020, 40(3):442-447.
- [4] 王利强,鄧永强,徐尚福,等. 甲状腺功能异常者摄碘率与血液中 NIS-Ag 甲状腺过氧化物酶的相关性研究[J]. 中国现代医学杂志,2019,29(13):113-118.
- [5] 叶文慧,何柳瑜,吕小飞,等. 妊娠早期合并亚临床甲状腺功能减退妇女自身抗体阳性对不良妊娠结局的影响[J]. 实用妇产科杂志,2018,34(1):34-37.
- [6] 贾丽华,胡玉玲,李娟娟. 子宫内膜修复法及子宫内膜萎缩法治急性重症青春期异常子宫出血的疗效分析[J]. 中国妇产科临床杂志,2018,19(1):63-64.
- [7] 杨波,陈慧春,王德佳,等. 来曲唑促排卵治疗对多囊卵巢

综合征患者黄体生成素孕酮子宫内膜厚度及妊娠结局影响的研究[J]. 河北医学, 2019, 25(5): 855-859.

[8] 孙浩, 陈仲宝. 评价自身免疫性甲状腺疾病诊疗中三种自身抗体的临床价值[J]. 智慧健康, 2017, 3(16): 22-23.

[9] 李彩霞, 石学风, 吴学香, 等. 孕妇妊娠期甲状腺激素水平变化及与 TPOAb 的相关性研究[J]. 重庆医学, 2015, 44(29): 4089-4091.

[10] 蒋莎, 李娜, 张杨, 等. Toll 样受体 4 通过调节性 T 细胞引起不明原因复发性流产的机制研究进展[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2018, 38(10): 869-874.

[11] 陈莉, 李雪莲. 早期不明原因复发性自然流产的相关危险因素[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(7): 1545-1546.

[12] 林涛, 沈晓露, 汪海, 等. 子宫动脉血流动力学参数与 D-二聚体预测孕早期不明原因复发性流产的价值[J]. 浙江医学, 2019, 41(9): 930-932.

[13] MESDAGHINIA E, MOHAMMAD-EBRAHIMI B, FOROOZANFARD F, et al. The effect of vitamin E and aspirin on the uterine artery blood flow in women with recurrent abortion: a single-blind randomized controlled trial[J]. Int J Reprod Biomed, 2017, 15(10): 635-640.

[14] 陈志伟, 阳建军. 超声检测母体子宫动脉及胎儿脐动脉血流参数对妊娠期高血压的诊疗价值[J]. 中国计划生育学杂志, 2018, 26(6): 517-519.

[15] 谭廷廷, 孙秋蕾, 罗莉, 等. 剖宫产瘢痕妊娠患者经子宫动脉栓塞化疗联合清宫术治疗后再妊娠临床分析[J]. 第三军医大学学报, 2019, 41(17): 1672-1676.

[16] 解丹, 李颖. 一例妊娠滋养细胞肿瘤患者子宫动脉插管化疗并发动脉血栓的护理[J]. 中华现代护理杂志, 2014, 20(13): 1592-1593.

[17] 韦卉, 蒙文霞, 谭卫强, 等. 子宫动脉上行支结扎联合宫腔填纱预防中央型前置胎盘产后出血的临床观察[J]. 中国妇幼健康研究, 2016, 27(S1): 197-199.

[18] 马玉琴, 刘树芳, 王敬涛, 等. 甲亢性心脏病患者血清甲状腺过氧化物酶抗体、甲状腺球蛋白抗体水平变化及意义[J]. 山东医药, 2017, 57(25): 73-75.

[19] VERLOHREN S, MELCHIORRE K, KHALIL A, et al. Uterine artery Doppler, birthweight and timing of pre-eclampsia onset: providing insights into the dual etiology of late-onset preeclampsia [J]. Ultrasound Obst Gyn, 2014, 44(3): 293-298.

[20] 周娟, 侯雯雯, 朱烨, 等. 妊娠中期单纯性甲状腺自身抗体阳性及单纯性低甲状腺素血症对妊娠结局的影响[J]. 安徽医药, 2018, 22(11): 2180-2183.

[21] LEE W L, YE H C C, WANG P H. Risk to increase threatened abortion: deficiency of some essential trace elements and exposure of toxic heavy metals[J]. J Chin Med Assoc, 2019, 82(8): 607-608.

[22] 陈延斌, 吕祺. 黄体功能不全先兆流产的治疗及血清孕酮对预后的价值[J]. 中国妇幼健康研究, 2015, 26(6): 1231-1233.

(收稿日期: 2021-11-15 修回日期: 2022-04-02)

(上接第 2049 页)

kidney transplant recipients receiving low dose mycophenolate and its association with UGT2B7 polymorphisms [J]. Pharmacogenomics Pers Med, 2014, 7: 379-385

[8] 高洪亮, 张清禄, 李宁. 胶乳增强免疫比浊法与高压液相色谱法测定糖化血红蛋白的方法学比较[J]. 临床医学研究与实践, 2017, 2(6): 9-11.

[9] 何培迎, 陈弘祥, 仲春梅. 高效液相色谱法测定乙霉威原药含量[J]. 世界农药, 2021, 43(6): 41-43.

[10] 付培鑫, 王传跃. 精神药物的治疗药物监测[J]. 中国医院用药评价与分析, 2007, 7(3): 176-179.

[11] BAUMANN P, HIEMKE C, ULRICH S, et al. The AG-NP-TDM Expert Group Consensus Guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry [J]. Pharmacopsychiatry, 2004, 37(6): 243.

[12] 余爱萍, 孙隽钰, 谢海燕, 等. 精神类疾病患者常用药物 TDM 结果的回顾性分析[J]. 检验医学, 2020, 35(4): 330-333.

[13] 何大可, 王丽, 王寅初. 治疗药物监测在抗癫痫药物临床治疗中的作用[J]. 中国医院药学杂志, 2005, 25(8): 758-760.

[14] 陈文举, 高琳, 顾婉红, 等. 胶乳免疫比浊法检测血清幽门螺杆菌抗体的临床应用[J]. 检验医学, 2019, 34(3): 244-245.

[15] 瞿发林, 过伟, 陈颖, 等. HPLC 法同时测定人血浆中氯氮平和奥氮平浓度[J]. 解放军药学报, 2015, 31(3): 220-223.

[16] 张旦亚, 杨吉兴. 高效液相色谱分类及工作原理[J]. 化工管理, 2017, 30(20): 113.

[17] 才洪冰, 赵艳辉. 高效液相色谱在食品分析中的应用[J]. 中国果菜, 2018, 38(3): 47-49.

(收稿日期: 2021-12-16 修回日期: 2022-03-22)