

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.09.020

叶酸代谢相关酶基因与妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、羊水过少及早产的关系研究

胡 勤,徐 梅[△],叶 强,陈月华,韦 懿

四川省自贡市妇幼保健院检验科,四川自贡 643000

摘 要:目的 探讨妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、早产、羊水过少与叶酸代谢相关酶基因风险性及基因频率的关系。**方法** 选择在该院接受叶酸代谢相关酶基因检测的孕妇 19 211 例,分为羊水过少组 1 480 例,妊娠期糖尿病组 4 506 例,妊娠期高血压组 513 例,早产(先兆早产但不伴分娩)组 648 例,正常组 12 064 例。分析所有研究对象叶酸代谢相关酶基因型分布特点,并利用 χ^2 检验分析各基因型频率及叶酸利用风险性与妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、早产、羊水过少的关系。**结果** 在该院受检的孕妇 5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因 1298A>C 位点 AA、AC、CC 基因型频率分别为 62.75%、32.73%、4.52%,MTHFR 基因 677C>T 位点 CC、CT、TT 基因型频率分别为 44.22%、43.06%、12.72%,甲硫氨酸合成酶还原酶(MTRR)基因 66A>G 位点 AA、AG、GG 基因型频率分别为 55.30%、37.82%、6.88%。羊水过少组孕妇检出叶酸利用能力高风险的比例增高,且 MTHFR 677C>T 基因型占比和等位基因频率与正常组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。妊娠期高血压组孕妇检出叶酸利用能力中风险、高风险的比例均高于正常组,MTHFR 677C>T 基因型占比和等位基因频率与正常组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。妊娠期糖尿病组孕妇检出叶酸利用能力无风险的比例增高,MTHFR 677C>T 基因型占比和等位基因频率与正常组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。早产组孕妇检出叶酸利用能力高风险的比例增高,MTHFR 1298A>C 和 MTRR 66A>G 基因型占比和等位基因频率与正常组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 机体叶酸利用能力风险性越高,妊娠期发生高血压、早产、羊水过少等合并症的概率越大,并且妊娠期高血压对叶酸利用能力的变化更为敏感。MTHFR 677C>T 与羊水过少、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病的发生有关;早产的发生同时受 MTHFR 1298A>C 和 MTRR 66A>G 的影响。

关键词:叶酸代谢相关酶; 基因多态性; 妊娠期高血压; 妊娠期糖尿病; 早产; 羊水过少

中图法分类号:R714.24+6;R714.256

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)09-1257-05

Relationship between folic acid metabolism-related enzyme gene with gestational diabetes, pregnancy-induced hypertension, oligohydramnios and premature delivery

HU Qin, XU Mei[△], YE Qiang, CHEN Yuehua, WEI Yi

Department of Clinical Laboratory, Zigong Municipal Maternal and Child Health Care Hospital, Zigong, Sichuan 643000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between gestational diabetes, pregnancy-induced hypertension, premature delivery and oligohydramnios with the risk and gene frequency of folic acid metabolism-related enzyme genes. **Methods** A total of 19 211 parturients receiving the folic acid metabolism-related enzyme gene test in this hospital were selected, including 1 480 cases in the oligohydramnios group, 4 506 cases in the gestational diabetes mellitus group, 513 cases in the pregnancy-induced hypertension group, 648 cases in the premature (threatened premature labor but without delivery) delivery group and 12 064 cases in the normal pregnancy group. The distribution characteristics of all genotypes of folic acid metabolism-related enzyme were analyzed, and the χ^2 test was used to analyze the relationship between the gene types frequency and the risk of folic acid utilization with gestational diabetes mellitus, pregnancy-induced hypertension, premature delivery and oligohydramnios during pregnancy. **Results** The gene frequencies of AA, AC, and CC genotypes at the 1298A>C site of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene in the tested pregnant women in this hospital were 62.75%, 32.73% and 4.52%, respectively, the frequencies of MTHFR gene 677C>T site CC, CT and TT genotypes were 44.22%, 43.06% and 12.72% respectively, and the frequencies of AA,

作者简介:胡勤,女,技师,主要从事产前诊断的分子遗传学及新生儿遗传代谢性疾病研究。[△] **通信作者,** E-mail:397806047@qq.com。

本文引用格式:胡勤,徐梅,叶强,等.叶酸代谢相关酶基因与妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、羊水过少及早产的关系研究[J].检验医学与临床,2021,18(9):1257-1261.

AG and GG genotypes at the 66A>G site of the methionine synthase reductase (MTRR) gene were 55.30%, 37.82%, 6.88% respectively. The proportion of pregnant women in the oligohydramnios group at high risk of folic acid utilization was increased, moreover the proportion of MTHFR 677C>T genotype and allele frequency had the statistically significant difference compared with those in the control group ($P<0.05$); the proportions of middle risk and high risk of folic acid utilization ability detected in pregnant women of the pregnancy-induced hypertension group were higher than those in the normal group, moreover the proportion of MTHFR 677C>T genotype and allele frequency had statistical difference compared with those in the normal group ($P<0.05$); the proportion of no risk of folic acid utilization ability detected in the pregnant women of the gestational diabetes mellitus group was increased, the proportion of MTHFR 677C>T genotype and allele frequency had statistical difference compared with those in the normal group ($P<0.05$); the proportion of high risk of folic acid utilization ability detected in pregnant women in the premature delivery group was increased, and the proportions of MTHFR 1298A>C and MTRR 66A>G genotypes and allele frequency had statistical difference compared with those in the normal group ($P<0.05$). **Conclusion** The higher the risk of folic acid utilization ability in the body, the greater the probability of complications such as hypertension, premature delivery and oligohydramnios during pregnancy, moreover the pregnancy-induced hypertension is more sensitive to changes in folic acid utilization; the MTHFR 677C>T gene is related with oligohydramnios, pregnancy-induced hypertension and gestational diabetes, and the occurrence of premature delivery is simultaneously affected by MTHFR 1298A>C and MTRR 66A>G.

Key words: folic acid metabolism-related enzymes; gene polymorphism; pregnancy-induced hypertension; gestational diabetes; premature delivery; oligohydramnios

叶酸是一种水溶性维生素,是机体代谢途径中必不可少的辅助因子。血清叶酸水平受 5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)和甲硫氨酸合成酶还原酶(MTRR)多态性的影响^[1]。MTHFR 基因 677C>T 和 1298A>C 突变分别诱导丙氨酸转化为缬氨酸和谷氨酸,从而导致 MTHFR 活性降低,继而降低叶酸的利用率^[2]。上述突变还会增加同型半胱氨酸(Hcy)的水平,诱发血管内皮损伤和功能障碍,破坏凝血和纤溶系统,继而引起过度凝血,最终导致流产、胎儿生长受限和死产等^[3]。不良妊娠结局(APO)涉及一系列异常妊娠,在我国的发生率为 10%~15%^[4]。MTHFR 基因的多态性被认为是引起 APO 的主要遗传因素之一。早产在临床上较为常见,有研究认为早产可能由遗传和环境的相互作用结果导致,其中叶酸代谢障碍是研究的热点之一^[5]。本研究将分析叶酸代谢相关酶基因多态性与羊水过少、新生儿早产的关系。

高同型半胱氨酸血症是代谢综合征发展的潜在危险因素。流行病学研究表明, MTHFR 基因的 677C>T 多态性可将高血压的风险增加 24%~87%^[6]。10%~15% 的孕妇有发生妊娠期高血压的风险,并可能导致更为严重的并发症,对胎儿和自身的健康造成重大不利影响^[7]。妊娠期糖尿病患者糖代谢多于产后恢复正常,但将来患 2 型糖尿病的概率增加^[8]。本文回顾性分析近两年在本院产检并分娩的孕妇相关指标,继续深入研究妊娠期高血压、妊娠期糖尿病与叶酸代谢相关酶基因的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 9 月至 2020 年 5 月在本院接受叶酸代谢相关酶基因检测和进行分娩的孕妇 24 864 例进行回顾性分析,其中 19 211 例符合纳入标准,将其纳入研究。研究对象基本信息:年龄 18~42 岁,平均(27.64±3.12)岁;体质指数(BMI) 18.0~37.5 kg/m²,平均(24.36±2.27)kg/m²。根据研究对象妊娠期间的疾病类型及症状分为正常组 12 064 例,羊水过少组 1 480 例,妊娠期糖尿病组 4 506 例,妊娠期高血压组 513 例,早产(先兆早产但不伴分娩)组 648 例。其中羊水过少组、妊娠期糖尿病组、妊娠期高血压组、早产组为病例组。各组年龄、BMI 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。纳入标准:(1)年龄 18~42 岁;(2)男女双方均无家族遗传病史;(3)出院诊断为单因素导致的糖尿病、高血压、早产、羊水过少。排除标准:(1)宫颈手术史;(2)合并除妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、早产、羊水过少外的其他并发症;(3)精神和认知异常;(4)依从性较差。

表 1 各组研究对象年龄、BMI 比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)
正常组	12 064	26.50±2.64	23.22±3.07
妊娠期高血压组	513	27.33±2.86	23.89±2.63
妊娠期糖尿病组	4 506	27.49±2.37	24.95±3.18
羊水过少组	1 480	26.88±3.04	23.40±2.97
早产组	648	27.91±2.85	22.37±2.62

1.2 仪器与试剂 仪器为 Fasca 多通道荧光定量分析仪,试剂为测序反应通用试剂盒(SNP-U1),仪器及试剂均由西安天隆公司提供。

1.3 方法 采用 EDTA 抗凝管收集研究对象 2 mL 静脉血,上下颠倒 10 次以上混匀,取 10 μ L 混匀后的标本加入标本稀释液中,涡旋混匀 5 s 备用。A 孔和 B 孔分别加入 2 μ L 稀释好的标本(相邻的 A 孔和 B 孔为 1 个完整检测),加样后盖紧八联管,6 000 r/min 离心 10 s。37 $^{\circ}$ C 温浴 3 min,取出标本,涡旋混匀 5 s,再次离心 1 min。上机,启动微测序程序并进行数据分析。叶酸代谢相关酶基因的单核苷酸多态性位点包括 MTHFR 677C>T、MTHFR 1298A>C、MTRR 66A>G。叶酸利用能力风险度分级根据西安天隆测序反应通用试剂盒(SNP-U1)说明书将其分为无风险、低风险、中风险、高风险。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料以例数或率表示,基因型及等位基因频率比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 基因型分布 本院 19 211 例孕妇叶酸代谢相关酶基因 MTHFR 1298A>C 等位基因位点 3 种基因型(AA/AC/CC)频率分别为 62.75%、32.73%、4.52%;MTHFR 677C>T 等位基因位点 3 种基因型(CC/CT/TT)频率分别为 44.22%、43.06%、12.72%;MTRR 66A>G 等位基因位点 3 种基因型(AA/AG/GG)频率分别为 55.30%、37.82%、6.88%。

2.2 各组孕妇叶酸利用能力风险评估 羊水过少组孕妇叶酸利用能力高风险人数占比高于正常组,差异有统计学意义($\chi^2=29.916, P<0.05$);妊娠期糖尿病组与正常组无风险人数占比差异有统计学意义($\chi^2=10.33, P<0.05$);妊娠期高血压组孕妇叶酸利用能力中风险和高风险人数占比均高于正常组,差异有统计学意义($\chi^2=5.131, 8.627, P<0.05$);早产组孕妇叶酸利用能力高风险人数占比高于正常组,差异有统计学意义($\chi^2=23.752, P<0.05$);各病例组其他项目分

别与正常组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 MTHFR 677C>T 基因型在各组中的分布及与疾病的关系 各组 MTHFR 677C>T 基因型分布符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律。各病例组的 MTHFR 677C>T 基因型占比和等位基因频率分别与正常组进行比较,羊水过少组、妊娠期高血压组、妊娠期糖尿病组基因型占比差异有统计学意义($\chi^2=13.221, 8.182, 7.503, P<0.05$),且这 3 组的 MTHFR 677C>T 基因的等位基因频率与正常组比较,差异有统计学意义($\chi^2=511.102, 8.301, 5.632, P<0.05$)。而早产组 MTHFR 677C>T 基因型占比和等位基因频率与正常组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。以上结果说明 MTHFR 677C>T 基因型与羊水过少、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病的发生有关,而早产的发生与 MTHFR 677C>T 基因型无关。见表 3。

2.4 MTHFR 1298A>C 基因型在各组中的分布及与疾病的关系 通过对各组的 MTHFR 1298A>C 基因型占比和等位基因频率分析发现,早产组与正常组比较,差异均有统计学意义($\chi^2=12.131, 8.264, P<0.05$);而羊水过少组、妊娠期高血压组、妊娠期糖尿病组 MTHFR 1298A>C 基因型占比和等位基因频率与正常组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。这说明 MTHFR 1298A>C 基因型与早产的发生有关,而与羊水过少、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病的发生无关。见表 4。

2.5 MTRR 66A>G 基因型在各组中的分布及与疾病的关系 通过对各组的 MTRR 66A>G 基因型占比和等位基因频率分析发现,羊水过少组、妊娠期高血压组、妊娠期糖尿病组 MTRR 66A>G 基因型占比和等位基因频率与正常组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);早产组 MTRR 66A>G 基因型占比和等位基因频率与正常组比较,差异均有统计学意义($\chi^2=8.888, 8.334, P<0.05$)。以上结果说明 MTRR 66A>G 基因型与早产的发生有关,而与羊水过少、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病的发生无关。见表 5。

表 2 各组孕妇叶酸利用能力风险评估比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	无风险	低风险	中风险	高风险
正常组	12 064	494(4.09)	6 997(58.00)	3 981(33.00)	592(4.91)
羊水过少组	1 480	67(4.53)	806(54.46)	481(32.5)	126(8.51)
妊娠期糖尿病组	4 506	239(5.30)	2 667(59.19)	1 410(31.29)	190(4.22)
妊娠期高血压组	513	24(4.68)	243(47.37)	205(39.96)	41(7.99)
早产组	648	27(4.17)	334(51.54)	225(34.72)	62(9.57)

表 3 各组孕妇 MTHFR 基因 677C>T 位点基因型分布和等位基因频率[n(%)]

组别	MTHFR 677C>T			等位基因频率	
	CC	CT	TT	C	T
正常组	12 064	4 336(35.94)	5 680(47.08)	2 048(16.98)	14 352(59.48)
羊水过少组	1 480	495(33.45)	682(46.01)	303(20.47)	1 672(56.49)
妊娠期高血压组	513	159(30.99)	246(47.95)	108(21.05)	564(54.97)
妊娠期糖尿病组	4 506	1 697(37.66)	2 096(46.52)	713(15.82)	5 490(60.92)
早产组	648	248(38.27)	304(46.91)	96(14.81)	800(61.73)

表 4 各组孕妇 MTHFR 基因 1298A>C 位点基因型分布和等位基因频率[n(%)]

组别	MTHFR 1298A>C			等位基因频率	
	AA	AC	CC	A	C
正常组	12 064	8 311(68.89)	3 010(24.95)	743(6.16)	19 632(81.37)
羊水过少组	1 480	991(65.95)	399(26.96)	90(7.09)	2 381(80.44)
妊娠期高血压组	513	347(64.32)	129(27.88)	37(7.80)	823(80.21)
妊娠期糖尿病组	4 506	3 073(68.20)	1 117(24.79)	316(7.01)	7 263(80.59)
早产组	648	427(65.90)	159(24.53)	62(9.57)	1 013(78.16)

表 5 各组孕妇 MTRR 基因 66A>G 位点基因型分布和等位基因频率[n(%)]

组别	MTRR 66A>G			等位基因频率	
	AA	AG	GG	A	G
正常组	12 064	6 155(51.02)	4 827(40.01)	1 082(8.97)	17 137(71.02)
羊水过少组	1 480	741(50.07)	582(39.32)	157(10.61)	2 064(69.73)
妊娠期高血压组	513	270(52.63)	212(41.33)	31(6.04)	752(72.29)
妊娠期糖尿病组	4 506	2 351(52.17)	1 760(39.06)	395(8.77)	6 462(71.70)
早产组	648	292(45.06)	288(44.44)	68(10.50)	872(67.28)

3 讨 论

叶酸是机体不可缺少的水溶性维生素,女性孕期因胃肠道生理功能变化,导致叶酸吸收减少,但需要量相对增加,更容易发生叶酸缺乏。如果孕妇叶酸代谢相关酶基因检测为高风险,则机体吸收叶酸的能力较差,需要补充更多的叶酸来维持所需^[9]。文献[10]报道了 MTHFR 基因 677C>T 多态性与血压之间的关系,TT 基因型男性的平均收缩压、舒张压高于 CT 或 CC 基因型,这一结论与一项研究分析结果一致^[11],MTHFR 基因 677C>T 多态性与妊娠期高血压患病风险的相关性高达 87%,这也与本研究的结果一致:妊娠期高血压组孕妇检出叶酸利用能力中风险、高风险的比例高于正常组,且与正常组相比,MTHFR 677C>T 基因型占比和等位基因频率差异均有统计学意义($P<0.05$),说明 MTHFR 基因 677C>T 多态性确实增加了患妊娠期高血压的风险。

羊水能够直接反映胎儿的生长情况,胎儿在盆腔内的呼吸、排泄和吞咽等活动,均直接与羊水相关,若羊水过少,孕妇易发生宫内感染,对胎儿正常生长发

育产生严重影响^[12]。本研究发现,叶酸代谢相关酶基因突变与羊水过少有着直接的关系,羊水过少孕妇检出叶酸利用能力高风险的比例增高,且 MTHFR 677C>T 基因型占比和等位基因频率与正常组明显不同,这说明 MTHFR 基因 677C>T 多态性会增加孕妇发生羊水过少的概率。

妊娠期糖尿病受诸多因素的影响,例如糖尿病家族史、年龄、肥胖等,对妊娠结局有一定的影响^[13]。有报道指出,血清 Hcy 可促进妊娠期糖尿病的炎性反应,叶酸、维生素 B₁₂ 水平与血清 Hcy 呈负相关^[14],结合该结论,笔者发现妊娠期糖尿病孕妇检出叶酸利用能力无风险的比例增高,且 MTHFR 677C>T 基因型占比和等位基因频率与正常组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),因此判断妊娠期糖尿病的发生与叶酸代谢有关,具体的影响机制需要进一步研究。

有研究表明,孕期摄入叶酸补充剂可降低自发性早产及早期早产的发生率^[15],与本研究结果一致,先兆早产孕妇检出叶酸利用能力高风险的比例增高且 MTHFR 1298A>C 和 MTRR 66A>G 基因型占比

和等位基因频率与正常组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。这表明叶酸利用能力高风险人群,也就是对叶酸吸收能力较弱的人群更易发生早产。

综上所述,叶酸代谢相关酶基因多态性与妊娠期各种相关合并症的发生都有重要的关联;机体叶酸利用能力风险性越高,妊娠期发生高血压、早产、羊水过少等合并症的概率越大,并且妊娠期高血压对叶酸利用能力的变化更为敏感。MTHFR 677C>T 基因型与羊水过少、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病的发生有关;早产的发生同时受 MTHFR 1298A>C 和 MTRR 66A>G 两种基因型占比和等位基因频率的影响。

参考文献

- [1] 徐小红,普布卓玛,格央,等.高海拔地区低出生体重儿发生规律及相关因素分析[J].中国实用妇科与产科杂志,2018,34(3):293-297.
- [2] WANG B J, LIU M J, WANG Y, et al. Association between SNPs in genes involved in folate metabolism and preterm birth risk[J]. Genet Mol Res, 2015, 14(1):850-859.
- [3] 王连,郝胜菊,毛宝宏,等.兰州地区育龄妇女叶酸代谢与早产的相关性研究[J].中国妇幼保健,2019,34(6):1234-1236.
- [4] 吕玲,肖晨光,陈雪,等.兰州地区几种不同 MTHFR 基因及其多态性与早产及叶酸代谢水平关系的研究[J].中国计划生育学杂志,2018,26(7):582-587.
- [5] 王瑞,吴淑贞,陈娟,等.叶酸代谢基因多态性及血浆同型半胱氨酸水平与新生儿早产、出生体重的关系[J].当代医药,2019,26(5):4-7.
- [6] LIU J, QI J, YU X, et al. Investigations of single nucleotide polymorphisms in folate pathway genes in Chinese families with neural tube defects[J]. J Neurol Sci, 2014, 337(1/2):61-66.

- [7] 王晶,东星,吴鸿雁,等.多种方法联合干预预防妊娠期高血压疾病的临床分析[J].安徽医药,2016,20(5):917-920.
- [8] 管会苓,于天龙.亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)和胱硫醚 β 合成酶(β -CBS)基因多态性与 GDM 关系[J].中国卫生标准管理,2018,9(3):140-141.
- [9] 何传凤.叶酸代谢中相关酶基因多态性与妊娠期高血压疾病的关系的研究[J].中外女性健康研究,2019,27(12):81.
- [10] MCNULTY H, STRAIN J J, HUGHES CF, et al. Ribo-flavin, MTHFR genotype and blood pressure: a personalized approach to prevention and treatment of hypertension[J]. Mol Aspects Med, 2017, 53(1):2-9.
- [11] 李俊华.5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与妊娠期高血压疾病的相关性研究[J].中国医药导报,2014,11(29):11-14.
- [12] 梁罕超,胡碧英,许冠杰.叶酸代谢基因多态性及 Hcy 水平与新生儿早产、出生体重的关系[J].罕少疾病杂志,2020,27(3):86-87.
- [13] SIMMONS D. The benefits of the use of the new International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups guidelines for gestational diabetes mellitus[J]. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2020, 60(3):486-488.
- [14] MO H, RAO M, WANG G, et al. Polymorphism of MTHFR 1298A>C in relation to adverse pregnancy outcomes in Chinese populations[J]. Mol Genet Genomic Med, 2019, 7(5):e642.
- [15] LI Z, MEI Z, ZHANG L, et al. Effects of prenatal micronutrient supplementation on spontaneous preterm birth: a double-blind randomized controlled trial in China[J]. Am J Epidemiol, 2017, 186(3):318-325.

(收稿日期:2020-07-14 修回日期:2020-11-26)

(上接第 1256 页)

- [3] 庞建,马婷,孙杨,等.中国不同区域 20 家三级综合医院外科大量输血后血常规及凝血检测频率与病死率的关联性分析[J].现代检验医学杂志,2018,33(6):73-76.
- [4] 张万程,王圣,孙俊杰,等.非体外循环冠状动脉旁路移植术围术期红细胞输血危险因素分析[J].中国循环杂志,2019,34(1):61-65.
- [5] 吴玉敏,张娟.冰冻血浆与红细胞中等比例输血对创伤后失血性休克患者预后凝血功能及生存周期的影响[J].中国老年学杂志,2018,38(14):3413-3416.
- [6] 徐文心,朱晓光,李梅芳,等.血栓弹力图对创伤性凝血病患者诊断和输血治疗的研究[J].中华急诊医学杂志,2019,29(4):504-509.
- [7] DIFRANCESCO N R, GAFFNEY T P, LASHLEY J L, et al. Hypocalcemia and massive blood transfusions: a pilot study in a level I trauma center[J]. J Trauma Nurs, 2019, 26(4):186-192.

- [8] 李洁平,李俊娥,罗世伟.外伤患者大量输血后对电解质、凝血功能及免疫功能的影响研究[J].中国实验诊断学,2018,22(1):70-72.
- [9] 金夏,廖刃,刘进.应用围术期输血指征评分的非心脏择期手术患者围术期输注红细胞的安全性[J].中国输血杂志,2018,31(3):251-254.
- [10] 张利,彭涛,朱国标,等.冷沉淀联合其他血液成分应用于大量输血治疗的回顾性分析[J].中国输血杂志,2019,32(5):478-482.
- [11] 温俊杰.不同血浆和红细胞比例输注对胃肠道肿瘤围手术期大量输血患者凝血功能及预后的影响[J].河南医学研究,2020,29(9):1587-1588.
- [12] 羊文芳,王雯.患者大量输血后相关生化指标和血清炎症因子变化及临床意义[J].河北医药,2018,40(24):116-118.

(收稿日期:2020-08-11 修回日期:2020-12-09)