

# FN-EDA 在稽留流产患者绒毛组织中的表达与微血管密度的相关性研究

梅娟娟, 秦红, 李彦华

(深圳市龙华区妇幼保健院病理科, 广东 深圳 518172)

**[摘要]**目的 分析稽留流产患者绒毛组织中纤粘连蛋白可变性剪切片段(FN-EDA)表达量与微血管密度的相关性。方法 纳入深圳市龙华区妇幼保健院2022年1月至2023年8月收治的稽留流产患者46例为研究组,随机选取同期人工流产患者46例为对照组。采集研究对象的绒毛组织标本,检测FN-EDA表达量及微血管密度;比较两组研究对象的FN-EDA表达量与微血管密度的差异;分析FN-EDA表达量与微血管密度的相关性;采用受试者工作特征曲线分析FN-EDA表达量预测稽留流产的价值。结果 研究组与对照组绒毛组织FN-EDA全部为阳性,其中研究组(+++)占比(8.70%)低于对照组(82.61%),差异有统计学意义( $\chi^2=64.061, P<0.001$ );研究组和对照组FN-EDA光密度值分别为 $0.106\pm0.044$ 、 $0.224\pm0.079$ ,微血管密度分别为 $8.74\pm0.801$ 、 $13.30\pm2.346$ ,差异有统计学意义( $t$ 值分别为 $-8.909$ 、 $-17.960, P<0.001$ );FN-EDA光密度值与微血管密度呈正相关( $r=0.474, P<0.001$ );FN-EDA光密度值预测稽留流产曲线下面积(AUC)为0.934,灵敏度为0.804,特异度为0.935,最佳临界值为0.146;微血管密度预测稽留流产AUC为0.972,灵敏度为0.913,特异度为0.957,最佳临界值9.218。结论 稽留流产者绒毛组织FN-EDA阳性表达量低于人工流产者,FN-EDA光密度值与微血管密度正相关,FN-EDA表达量对预测稽留流产有较高价值。

**[关键词]**纤粘连蛋白;稽留流产;绒毛组织;微血管密度;人工流产

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2025.04.010

**[中图分类号]**R714.21

**[文献标识码]**A

**[文章编号]**1673-5293(2025)04-0065-06

## Expression of FN-EDA in villous tissue of missed miscarriage patients and its correlation with microvascular density

MEI Juanjuan, QIN Hong, LI Yanhua

(Department of Pathology, Shenzhen Longhua District Maternal and Child Health Hospital, Guangdong Shenzhen 518172, China)

**[Abstract]** **Objective** To analyze the correlation between the expression of fibronectin variable splice fragment (FN-EDA) and microvascular density in the villous tissues of patients with missed miscarriage. **Methods** A total of 46 patients with missed miscarriage admitted to Shenzhen Longhua District Maternal and Child Health Hospital from January 2022 to August 2023 were enrolled as the study group, and 46 patients with induced abortion during the same period were randomly selected as the control group. The villous tissue samples of the study subjects were collected to detect the expression of FN-EDA and the density of microvessels. The differences in FN-EDA expression and microvascular density between the two groups were compared. The correlation between FN-EDA expression and microvessel density was analyzed. The receiver operating characteristic curve was used to analyze the value of FN-EDA expression in predicting missed miscarriage. **Results** The FN-EDA of villus tissue in the study group and the control group was all positive, and the proportion of villus tissue in the (+++) study group (8.70%) was lower than that in the control group (82.61%), and the difference was statistically significant ( $\chi^2=64.061, P<0.001$ ). The optical density of FN-EDA in the study group and the control group were  $0.106\pm0.044$  and  $0.224\pm0.079$ , and the microvessel density were  $8.74\pm0.801$  and  $13.30\pm2.346$ , respectively, with statistically significant differences ( $t$  values were  $-8.909$  and  $-17.960, P<0.001$ , respectively). The FN-EDA optical density value is positively correlated with microvascular density ( $r=0.474, P<0.001$ ). The area under the curve (AUC) of FN-EDA optical density value for predicting missed miscarriage was 0.934, the sensitivity was 0.804, the specificity was 0.935, and the optimal critical value was 0.146. The AUC of microvessel density in predicting missed miscarriage was

**[收稿日期]**2024-03-12

**[基金项目]**深圳市龙华区医疗卫生机构科研项目(2022149)

**[作者简介]**梅娟娟(1985—),女,副主任医师,主要从事病理诊断相关研究。

0.972, the sensitivity was 0.913, the specificity was 0.957, and the optimal cutoff value was 9.218. **Conclusion** The positive expression level of FN-EDA in the chorionic tissue of missed miscarriage patients is lower than that of induced abortion patients, the FN-EDA optical density value is positively correlated with microvascular density, and the expression level of FN-EDA has high value in predicting missed abortion.

**[Key words]** fibronectin; missed miscarriage; villous tissue; microvascular density; induced abortion

稽留流产是指胚胎或胎儿已死亡但长期稽留于宫腔内,可导致孕妇感染、大出血及凝血功能障碍等严重后果,严重危害孕妇健康<sup>[1]</sup>。目前稽留流产的诱发机制尚不完全明确,且缺乏有效的预测手段,已有研究表明其发生与基因缺陷、母体疾病、免疫功能异常等因素密切相关<sup>[2-3]</sup>。纤粘连蛋白(fibronectin, FN)是一种在创伤愈合、胚胎发育及免疫功能中起关键作用的高分子量糖蛋白,其序列中可变性剪切片段(extra domain A, EDA)能够增强 FN 对细胞分化、迁移及增殖的功能,且在胚胎发育过程中对脉管系统和血管细胞的发育至关重要,EDA 片段的表达可能成为稽留流产的重要生物标志物<sup>[4]</sup>。因此,本研究旨在分析稽留流产患者绒毛组织中 FN-EDA 的表达量,并探讨其与微血管密度之间的相关性,以期对稽留流产的预测提供依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

纳入深圳市龙华区妇幼保健院 2022 年 1 月—2023 年 8 月收治的稽留流产患者 46 例为研究组,随机选取同期本院收治的正常早孕自愿终止妊娠人工流产的患者 46 例为对照组。

纳入标准:①孕 6~12 周;②年龄 20~30 岁;③近两年月经规则;④妊娠期间无明显的感染史;⑤无保胎治疗史;⑥研究组符合《早期妊娠稽留流产治疗专家共识》中的稽留流产诊断标准<sup>[5]</sup>:未见胎心搏动,或宫腔内妊娠囊平均直径 $\geq 25\text{mm}$ 未见胚胎,或宫腔妊娠未见卵黄囊且 2 周后仍未见胎心搏动,或宫腔内妊娠可见卵黄囊但 11 天后仍未见胎心搏动;⑦患者生殖器解剖结构正常;⑧对照组妊娠囊大小与孕周天数相符合,超声检查可证实胚胎存活。排除标准:①母体患者有肝、肾、心、脑等重要器官疾病者;②母体孕早期有毒物、射线接触史、家族遗传史等;③合并恶性肿瘤疾病及血液、免疫系统疾病者。本研究经深圳市龙华区妇幼保健院医学伦理委

员会批准(批号:202261618)。

### 1.2 标本采集与处理

两组患者均采用负压吸宫术取出孕产物,无菌采集胎盘绒毛组织标本,剔除标本血块,采用生理盐水漂洗至样本无血色,采用 10% 甲醛固定,常规石蜡包埋待检。

### 1.3 FN-EDA 检测

检测方法:连续切片,切片厚度  $5\mu\text{m}$ ,脱蜡水化,PBS 冲洗,甲醛固定 20~30min,室温孵育 5min,磷酸盐缓冲溶液(phosphate buffered saline, PBS)冲洗,加入小鼠抗人波形蛋白抗体(以色列 Prospec,货号:ANT-245),免疫组织化学法染色,4℃ 冰箱孵育 12h, PBS 漂洗后加入羊抗小鼠免疫球蛋白抗体(以色列 Prospec,货号:1010-04),室温孵育 30min,滴加显色试剂显色 1min。脱水封片后,400 倍光镜镜检并摄影,2 名高年资医师采用双盲法独立读片。

半定量判定:镜检随机选取 10 个视野,根据细胞胞核、胞浆染色强度,着色为阳性细胞,根据着色强度和阳性细胞百分比,参照既往研究计分方法计分,不着色计 0 分、浅黄计 1 分、棕黄计 2 分、棕褐计 3 分;着色为阳性细胞,视野内阳性细胞占比 $\leq 5\%$ 计 0 分、 $5\% < \text{阳性细胞} \leq 25\%$ 计 1 分、 $25\% < \text{阳性细胞} \leq 50\%$ 计 2 分、阳性细胞 $> 50\%$ 计 3 分<sup>[6]</sup>。着色强度计分与阳性细胞百分比计分两者相乘为 FN-EDA 半定量检测判定结果,取 10 个视野平均值。乘积为 0 分 FN-EDA 检测为阴性(-),1 分及以上为阳性,1~2 分为(+),3~4 分为(++),5 分及以上为(+++)。

定量判定:采用 HMIAS-2000 图像分析系统进行定量分析,采用光密度值代表染色强度,光密度值越大染色越强。每张切片随机选取 10 个镜检视野,由软件自动计算得出光密度值,取 10 个视野光密度值平均值。

### 1.4 微血管密度检测

连续切片, $5\mu\text{m}$  厚度,脱蜡水化,PBS 冲洗,温孵育 5min 后 PBS 冲洗,羊血清封闭液孵育,加入

1:100 浓度 CD34 于 4℃ 冰箱孵育 12h, PBS 冲洗, 加入羊抗兔二抗(以色列 Prospecc, 货号: 111-035-003)室温孵育 30min, 辣根过氧化物酶显色。脱水封片后, 200 倍光镜镜检并摄影, 2 名高年资医师采用双盲法独立读片。

结果判读: 参考 Weidner 标准<sup>[7]</sup> 计算微血管密度, 选取 10 个 200 倍下视野, 计算微血管染色数目, 取 10 个视野平均值。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件统计分析。以例数(百分数)[n(%)]表示计数资料, 行卡方检验观察组间是否存在差异; 以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示符合正态分布的计量资料, 行独立样本  $t$  检验观察组间是否存

在差异; 以中位数和百分位数表示偏态分布的计量资料, 行秩和检验观察组间是否存在差异; 采用相关性分析探索 FN-EDA 表达量与微血管密度的关系; 绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线, 探索 FN-EDA 表达量对稽留流产的诊断预测价值。  $P < 0.05$  为有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料

表 1 为两组患者一般资料, 两组患者年龄、孕周、体重指数、孕次、产次、孕囊直径、顶臀长、胚芽长度差异均无统计学意义,  $t$  值于  $-0.834 \sim 0.775$  之间,  $P > 0.05$ 。

表 1 两组患者一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of general information between two groups of patients ( $\bar{x} \pm s$ )

| 指标                       | 研究组        | 对照组        | $t$    | $P$   |
|--------------------------|------------|------------|--------|-------|
| 年龄(岁)                    | 25.20±3.19 | 25.72±2.80 | -0.834 | 0.407 |
| 孕周(周)                    | 8.89±2.03  | 9.15±1.91  | -0.636 | 0.526 |
| 体重指数(kg/m <sup>2</sup> ) | 22.15±2.29 | 22.54±2.22 | -0.832 | 0.407 |
| 孕次(次)                    | 1.61±1.13  | 1.43±1.03  | 0.775  | 0.440 |
| 产次(次)                    | 0.98±0.75  | 1.04±0.84  | -0.393 | 0.695 |
| 人工流产次数(次)                | 1.37±1.16  | 1.40±1.07  | -0.094 | 0.926 |
| 孕囊直径(cm)                 | 5.24±1.76  | 5.18±1.72  | 0.194  | 0.861 |
| 顶臀长(cm)                  | 2.49±0.75  | 2.51±0.72  | -0.298 | 0.776 |
| 胚芽长度(cm)                 | 2.34±0.88  | 2.37±0.96  | -0.395 | 0.690 |

2.2 两组患者 FN-EDA 表达及微血管密度比较

表 2 为两组患者绒毛组织中 FN-EDA 表达及微血管密度比较结果。两组患者 FN-EDA 全部为阳性, 在阳性分布上差异有统计学意义, 其中研究组

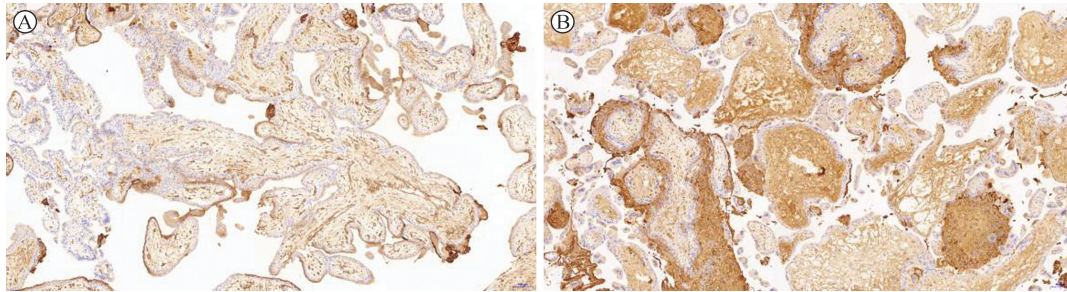
(+++ )占比(8.70%) 低于对照组(82.61%),  $\chi^2 = 64.061$ ,  $P < 0.05$ ; 研究组 FN-EDA 光密度值、微血管密度低于对照组, 差异有统计学意义,  $t = -8.909$ 、 $-17.960$ ,  $P < 0.05$ 。

表 2 两组患者 FN-EDA 表达及微血管密度比较[n(%),  $\bar{x} \pm s$ ]

Table 2 Comparison of FN-EDA expression and microvascular density between two groups of patients [n(%),  $\bar{x} \pm s$ ]

| 指标          | 研究组(n=46)   | 对照组(n=46)   | $t/\chi^2$ | $P$    |
|-------------|-------------|-------------|------------|--------|
| FN-EDA 阴性   | 0(0.00)     | 0(0.00)     | 0.000      | 1.00   |
| FN-EDA 阳性   |             |             | 64.061     | <0.001 |
| +           | 34(73.91)   | 2(4.35)     |            |        |
| ++          | 8(17.39)    | 6(13.04)    |            |        |
| +++         | 4(8.70)     | 38(82.61)   |            |        |
| FN-EDA 光密度值 | 0.106±0.044 | 0.224±0.079 | -8.909     | <0.001 |
| 微血管密度       | 8.74±0.801  | 13.30±2.346 | -17.960    | <0.001 |

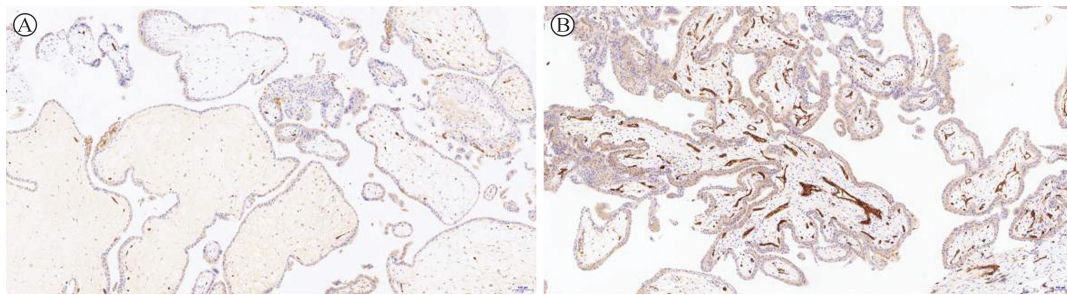
图 1 为稽留流产患者与人工流产患者绒毛组织 FN-EDA 染色结果。稽留流产患者与人工流产患者绒毛组织均可见棕黄、棕褐着色,但人工流产患者着色更强,阳性细胞占比高于稽留流产患者(放大倍数为  $10\times 10$ )。



注:A:稽留流产患者;B:人工流产患者。

图 1 两组患者绒毛组织 FN-EDA 染色结果

Fig.1 FN-EDA staining results of villus tissue in two groups of patients



注:A:稽留流产患者;B:人工流产患者。

图 2 两组患者绒毛组织微血管密度染色结果

Fig.2 Microvascular density staining results of chorionic villi tissue in two groups of patients

### 2.3 FN-EDA 表达量与微血管密度相关性

表 3 为两组患者 FN-EDA 光密度值与微血管密度相关性分析结果。FN-EDA 光密度值与微血管密度呈正相关,  $r=0.474$ ,  $P<0.001$ 。

表 3 FN-EDA 表达量与微血管密度相关性分析结果

Table 3 Correlation analysis results between FN-EDA expression level and microvascular density

| 指标          | 微血管密度 | P        |
|-------------|-------|----------|
| FN-EDA 光密度值 | 0.474 | $<0.001$ |

### 2.4 FN-EDA 表达及微血管密度对稽留流产的预测价值

图 3、表 4 为 FN-EDA 光密度值及微血管密度预测稽留流产发生的 ROC 曲线分析结果。FN-EDA 光密度值预测曲线下面积为 0.934,灵敏度 0.804,特异度 0.935,最佳临界值 0.146;微血管密度预测曲线下面积为 0.972,灵敏度 0.913,特异度

为  $10\times 10$ )。

图 2 为稽留流产患者与人工流产患者绒毛组织微血管染色结果。稽留流产患者绒毛组织微血管染色数目低于人工流产患者(放大倍数为  $10\times 10$ )。

0.957,最佳临界值 9.218,均有较高的预测价值。两项联合预测,任意一项阳性时预测灵敏度 1.000,特异度 0.826,误诊率较高;两项均为阳性预测灵敏度 0.891,特异度 1.000,漏诊率较高。

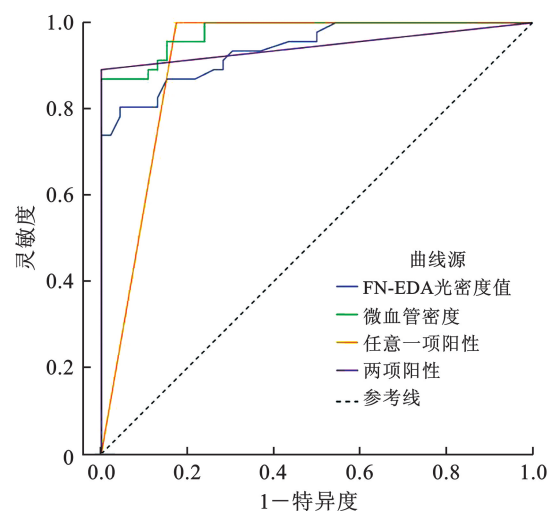


图 3 ROC 曲线图

Fig.3 ROC Curve

表 4 ROC 曲线分析结果  
Table 4 ROC curve analysis results

| 检验结果变量      | 曲线下面积 | 最佳临界值 | 灵敏度   | 特异度   |
|-------------|-------|-------|-------|-------|
| FN-EDA 光密度值 | 0.934 | 0.146 | 0.804 | 0.935 |
| 微血管密度       | 0.972 | 9.218 | 0.913 | 0.957 |
| 联合预测        |       |       |       |       |
| 任意一项阳性      | 0.913 | —     | 1.000 | 0.826 |
| 两项阳性        | 0.946 | —     | 0.891 | 1.000 |

注:联合预测中的阳性,指 FN-EDA 光密度值/微血管密度检测值超过最佳临界值。

3 讨论

3.1 稽留流产患者绒毛组织 FN-EDA 表达及微血管密度特征

目前有关孕妇绒毛组织 FN 的研究,多集中于 FN 类型及定性测定,未见关于孕妇绒毛组织中 FN-EDA 表达量的相关研究。Tran 等<sup>[8]</sup>研究发现, FN 的 EDA 片段仅见于组织型纤维连接蛋白中,在大多数成熟的正常组织中一般不存在,多见于胚胎组织、恶性肿瘤组织 FN 中。本研究证实上述研究结果,稽留流产患者与人工流产者中 FN-EDA 均为阳性表达,提示 FN-EDA 参与了胚胎组织的增殖。但稽留流产患者 FN-EDA 阳性表达量低于人工流产者, FN-EDA 表达量过低或是稽留流产发生的相关因素之一。

胎盘组织微血管对胚胎的正常发育至关重要,胎儿生长发育依赖胎盘获取营养物质<sup>[9]</sup>。植枝福等<sup>[10]</sup>研究发现,稽留流产患者中绒毛组织的微血管密度低于人工流产者平均水平,这一结果在 Arpita 等<sup>[11]</sup>的研究中得到证实,稽留流产患者胎盘血管网络发育不良,微血管密度偏低。本研究与上述研究结果一致,稽留流产患者绒毛组织微血管密度为  $8.74 \pm 0.801$ ,人工流产患者绒毛组织微血管密度为  $13.30 \pm 2.346$ ,稽留流产患者平均水平低于人工流产患者,微血管密度过低或是稽留流产发生的相关诱因。

3.2 微血管密度与绒毛组织 FN-EDA 表达量的相关性

绒毛组织微血管发育受多种生长因子及基因的影响,目前未见关于 FN-EDA 表达量与绒毛组织微血管密度相关性的研究报道。Longstreth 等<sup>[12]</sup>研究中发现, FN-EDA 有促进细胞铺展与迁移的作用,在肝纤维化发生过程中有促进内皮细胞的血管增生功能。杨姗姗等<sup>[13]</sup>研究指出, FN-EDA 在血管增生和血管重构中具有促进作用。本研究结果显示,绒

毛组织微血管密度与 FN-EDA 光密度值呈正相关关系,这一结果或可提示 FN-EDA 参与了绒毛组织微血管生长, FN-EDA 片段含量过低是绒毛组织微血管发育不良的相关因素。在孕早期胎盘血管网建立时, FN 参与了绒毛组织分化重塑为微血管网的过程, EDA 片断具有促进细胞增殖建立微血管网的功能, FN-EDA 过低时,会导致胎盘微血管网分化建立过程中受到阻碍,导致胎盘微血管发育不良<sup>[14-15]</sup>。

3.3 FN-EDA 表达量及微血管密度对稽留流产的预测价值

目前,未见关于 FN-EDA 表达量与稽留流产相关性的研究,仅见 FN 与分娩关系的相关报道。Asiegbu 等<sup>[16]</sup>研究中发现,早产孕妇相较于正常孕妇,阴道分泌物中的 FN 浓度显著升高, FN 高表达可提示早产风险。李小叶等<sup>[17]</sup>研究发现, FN 阴性表达提示早产危险较低。但本研究中,提示 FN-EDA 低表达提示有更高的稽留流产风险。分析其原因,与本研究 and 上述研究所采集的标本来源不同有关。上述研究采集阴道分泌物标本,当发生羊膜破裂、绒毛膜剥离等原因时, FN 进入阴道分泌物中,导致早产及自然流产孕妇 FN 水平高于正常孕妇<sup>[18]</sup>。而本研究使用孕产物采集胎盘绒毛组织标本, FN-EDA 片段非来自于羊膜破裂、羊膜炎等原因所致的异常溢出。

早期流产筛查相关研究报道显示,超声检测、凝血指标、D-二聚体及孕酮等激素检测对筛查早期流产有较高的价值<sup>[19-20]</sup>。但上述指标大多作为结局指标,提示受检者近期的流产风险或诊断是否已发生稽留流产。本研究结果显示,绒毛组织中的 FN-EDA 及微血管密度预测稽留流产的均有较高的灵敏度和特异度,可作为稽留流产的标志物,稽留流产的发生或与 FN-EDA 表达量、微血管密度过低相关。分析其原因,绒毛组织是胎儿血液与母血进行物质交换的场所,是胎儿正常发育的关键<sup>[21]</sup>。绒毛微血管密度不足可导致胎儿无法从母血中获取足够的氧、营养物质及免疫因子等必需物质,导致胎儿发育受限甚至死亡,造成死胎、流产等不良结局<sup>[22]</sup>。而在 FN-EDA 除了与胎盘微血管网的发育相关外,还有助于胎盘和子宫间的紧密结合。本研究结果提示,早期流产及稽留流产或与绒毛组织的 FN-EDA 表达量、微血管密度偏低相关,通过绒毛组织 FN-EDA 表达量、微血管密度筛查或可预测稽留流产风险,并为预防治疗稽留流产提供参考。

综上所述, FN-EDA 在稽留流产与人工流产者绒毛组织中为阳性表达, 稽留流产者绒毛组织 FN-EDA 阳性表达量低于人工流产者, 绒毛组织微血管密度与 FN-EDA 表达量显著正相关, FN-EDA 过低可导致胎盘微血管系统发育不足, 胚胎无法获取足够的营养, 导致稽留流产的发生。FN-EDA 表达量过低对稽留流产风险有提示作用, 对稽留流产的预测有较高价值。本研究的局限性在于, 稽留流产组的标本采集于已经发生稽留流产结局的患者, 检测的 FN-EDA 表达量和微血管密度仅能表征是否发生稽留流产, 此外本研究样本量小, 两个指标能否提前预测稽留流产风险及风险临界值的确定还需要进一步展开前瞻性研究及多中心研究。

#### [参考文献]

- [1] 张康, 李向利, 蒋国庆. 高通量测序技术应用于稽留流产遗传因素的分析[J]. 中国医药导报, 2023, 20(18): 108-111.
- [2] Di'sad H, Sefik G, Ozge C. Relationship of interferon regulator factor 5 and interferon- $\gamma$  with missed abortion [J]. Exp Ther Med, 2022, 23(5): 356-363.
- [3] Al-Rawaf S A, Mousa E T, Kamal A F. Correlation between serum vitamin D and calcium levels in missed miscarriage [J]. Arch Razi Inst, 2022, 77(4): 1349-1353.
- [4] Firat O, Huseyin E, Erdoğan K, et al. The role of fetal fibronectin and plasminogen activator inhibitor 1 biomarkers in antenatal prediction of placenta accreta spectrum [J]. J Obstet Gynaecol, 2022, 42(6): 2008-2012.
- [5] 郑峥, 顾向应, 刘欣燕, 等. 早期妊娠稽留流产治疗专家共识[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(1): 70-73.
- [6] Mohamed K, Heba S A, Abdelghany G, et al. Missed abortion termination with misoprostol in the first trimester using beta-human chorionic gonadotropin level as a predictive factor [J]. Menoufia Med J, 2022, 35(3): 1453-1458.
- [7] 刘竞, 张兰, 曾利, 等. 稽留流产绒毛组织中 IGF-1, E-cadherin, 微血管密度表达与药物治疗结果的相关性研究[J]. 中国妇幼健康研究, 2023, 34(2): 74-79.
- [8] Tran T L, Jwala S, Terenna C, et al. Evaluation of additive effect of quantitative fetal fibronectin to cervical length for prediction of spontaneous preterm birth among asymptomatic high-risk women [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2020, 33(15): 2628-2634.
- [9] Lebedeva O P, Zhukova I O, Kozarenko O N, et al. CD16 and CD56 mRNA expression in decidua of patients with missed and spontaneous abortions [J]. J Minim Invasive Gynecol, 2021, 28(11S): 91-92.
- [10] 植枝福, 刘俐伶, 杨文梅, 等. 绒毛中表皮生长因子受体和血管内皮生长因子的表达对早孕绒毛血管生成的影响及与稽留流产的关系[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2017, 37(10): 793-796.
- [11] Arpita S, Kaushik S, Debraj M. Pregnancy luteoma associated with missed abortion clinically masquerading as ruptured ectopic pregnancy [J]. Indian J Pathol Microbiol, 2023, 66(1): 218-220.
- [12] Longstreth J H, Wang K. The role of fibronectin in mediating cell migration [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2024, 326(4): 1212-1225.
- [13] 杨姗姗, 孙桂霞, 张艳夏. 孕妇宫颈分泌物中胎盘  $\alpha$ 1-微球蛋白, 胎儿纤维连接蛋白水平预测自发性早产价值[J]. 中国计划生育学杂志, 2024, 32(7): 1653-1657.
- [14] Shilova N V, Skorik E O, Chepurnaya A I, et al. Cytogenetic analysis of abortion material from women with missed miscarriages [J]. J Obstet Gynecol, 2021, (10): 126-132.
- [15] 石紫云, 张颖, 折开娥, 等. HIF-1 $\alpha$ /VEGF 在稽留流产患者绒毛组织中的表达及其与微血管密度的关系[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(7): 1230-1235.
- [16] Asiegbu A C, Eleje G U, Ibeneme E M, et al. Combined insulin-like growth factor binding protein-1/interleukin-6 (Premaquick) versus fetal fibronectin for predicting preterm delivery among women with preterm contractions [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2020, 149(2): 171-177.
- [17] 李小叶, 刘叶君, 李慧, 等. 经阴道超声检查联合宫颈分泌物胎盘  $\alpha$ -1 微球蛋白及胎儿纤维连接蛋白预测先兆早产的价值研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(7): 777-781.
- [18] 张志梅, 潘振国, 杨艳波, 等. 程控硬膜外间歇脉冲输注不同剂量右美托咪定阶梯式分娩镇痛在妊娠期高血压产妇中的应用[J]. 中国妇幼健康研究, 2023, 34(6): 102-109.
- [19] 曹丽, 相泓冰, 任东方, 等. 阴道彩色多普勒超声在先兆流产早期诊断中的应用及与血清  $\beta$ -HCG, CA125 水平的相关性[J]. 中国卫生检验杂志, 2023, 33(9): 1095-1098.
- [20] 张小敏, 李冰, 王申. 孕早期稽留流产发生影响因素及血清 Netrin-1, PLGF 的预测价值[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(12): 2812-2815.
- [21] Tyler B. Potential of fetal fibronectin testing to prevent preterm birth [J]. Am Fam Physician, 2020, 101(11): 652-653.
- [22] 倪惠华, 晓霄, 张家怡, 等. EphB4, Beclin-1 在稽留流产绒毛组织中的表达及与微血管密度的关系[J]. 中国妇幼健康研究, 2021, 32(11): 1563-1568.

[专业责任编辑: 王 丽]

[中文编辑: 牛 惠; 英文编辑: 李晓雪]