

## 血清 $\beta$ HCG 增幅对 IVF-ET 早期妊娠结局的预测价值研究

吴长翠, 郑水\*, 苏 兰, 廖 戎, 李翠花

云南省人口和计划生育科学技术研究所 云南昆明

**【摘要】目的** 探讨血清  $\beta$ HCG 增幅对 IVF 早期妊娠结局的预测价值。**方法** 选择体外受精-胚胎移植患者 126 例, 按照妊娠结局进行分组, 对胚胎移植 14 至 21 天内血清  $\beta$ HCG 平均每日增长幅度与早期妊娠结局的相关性进行回顾性分析。采用 ROC 曲线确定不同妊娠结局在胚胎移植后 14 至 21 天内  $\beta$ HCG 平均上升幅度的临界点。**结果** (1) 生化妊娠组血清  $\beta$ HCG 达到某一临界点后成负增长; (2) ROC 曲线诊断持续和非持续妊娠的临界点为 665.45mIU/ml/天, 灵敏度 0.81, 特异度 0.79; (3) ROC 曲线诊断单胎和双胎持续妊娠的临界点为 2017.97mIU/ml/天, 灵敏度 0.78, 特异度 0.72; (4) ROC 曲线诊断单胎持续妊娠和不良妊娠的临界点为 602.66mIU/ml/天, 灵敏度 0.83, 特异度 0.65。**结论** 胚胎移植术后 14 至 21 天内,  $\beta$ HCG 平均每日增长幅度可预测生化妊娠和正常持续妊娠, 区分单胎和双胎持续妊娠, 对判断早期妊娠结局有一定的临床意义。

**【关键词】**  $\beta$ HCG; 胚胎移植; 妊娠结局

**【收稿日期】** 2022 年 12 月 25 日 **【出刊日期】** 2023 年 2 月 16 日 **【DOI】** 10.12208/j.ijog.20230001

### Predictive value of serum $\beta$ HCG increase in early pregnancy outcome of IVF-ET

Changcui Wu, Shui Zheng\*, Lan Su, Rong Liao, Cuihua Li

Yunnan Institute for Family Planning Research, Kunming Yunnan

**【Abstract】Objective** To investigate the predictive value of serum  $\beta$ HCG increase in early pregnancy outcome in IVF-ET. **Methods** A total of 126 patients with IVF-ET were selected and divided into groups according to pregnancy outcomes. The correlation between the average daily increase of serum  $\beta$ HCG during 14 to 21 days of embryo transfer and the outcome of early pregnancy was retrospectively analyzed. ROC curves were used to determine the cut-off points for the mean increase in  $\beta$ HCG within 14 to 21 days after embryo transfer for different pregnancy outcomes. **Results** (1) Most of the biochemical pregnancy groups had negative growth; (2) The critical point of ROC curve for diagnosing persistent and non-persistent pregnancy was 665.45 mIU/ml/day, with a sensitivity of 0.81 and a specificity of 0.79; (3) ROC curve for the diagnosis of singleton The critical point of continuous pregnancy and twin pregnancy is 2017.97mIU/ml/day, the sensitivity is 0.78, the specificity is 0.72; (4) The critical point of ROC curve for the diagnosis of singleton continuous pregnancy and adverse pregnancy is 602.66mIU/ml/day, the sensitivity is 0.83, The specificity was 0.65. **Conclusion** During 14 to 21 days after embryo transfer, the average daily increase rate of  $\beta$ HCG can predict biochemical pregnancy and normal persistent pregnancy. It is of certain clinical significance to distinguish single pregnancy from twin persistent pregnancy, and to judge the outcome of early pregnancy.

**【Keywords】**  $\beta$ HCG; embryo transfer; pregnancy outcome

随着女性生育年龄的推迟及社会发展, 对高质量的生育需求更加迫切。为响应国家号召和促进生

第一作者: 吴长翠, 昆明, 硕士, 生殖医学治疗中心主治医师, 云南省人口和计划生育科学技术研究所

\*通讯作者: 郑水, 昆明, 硕士, 助理研究员, 云南省人口和计划生育科学技术研究所

育, 越来越多的不孕症患者希望借助辅助生殖技术实现生育及生育二孩三孩的愿望。体外受精-胚胎移植术 (IVF-ET) 自 1978 年发展至今, 已成为治疗不孕症的重要手段。胚胎移植结局有正常持续妊娠 (单胎持续妊娠和双胎持续妊娠) 和非持续妊娠 (生化妊娠、异位妊娠、胎停育及自然流产等)。陈彩蓉<sup>[1]</sup>等报道胚胎移植妊娠早期不良妊娠结局明显高于自然妊娠, 其中胎停育或流产率为 7.11%~8.14%, 异位妊娠发生率为 0.3%~7.7%。这些不良妊娠结局不仅给患者造成严重的身心损害和经济负担, 威胁患者的生殖健康安全, 也给提供治疗的医务人员造成压力。寻求一种经济、简单的方法对早期胚胎移植妊娠的结局进行早期判断预测, 可减轻医患的焦虑情绪和心理负担, 同时能够充分利用医疗资源。

阴道超声作为诊断宫内妊娠的传统方法<sup>[2]</sup>, 需要妊娠 5 周才可见宫内妊娠囊, 6 周开始才可见胎芽及原始心管搏动。而一般情况受精卵发育 6~7 天开始植入子宫内膜, 细胞滋养细胞分化出合体滋养细胞, 后者合成分泌  $\beta$ HCG, 便可在血中检测出  $\beta$ HCG, 最早在胚胎移植术后 7~8 天即可检出。国内多数生殖中心采用胚胎移植后 14 天及 21 天两次查血清  $\beta$ HCG 值判断胚胎移植后的早期妊娠结局。这是基于  $\beta$ HCG 的增长速度与合体滋养细胞的数量和功能有关, 宫内妊娠时, hCG 的分泌量增加很快, 约 1.7~2 天增长 1 倍, 而不良妊娠时, 合体滋养细胞因血供等多种因素而发育欠佳, 合成 hCG 显著减少<sup>[3]</sup>。不同妊娠结局血清  $\beta$ HCG 在 14 至 21 天内增长情况不同, 假使其清除代谢率相同, 那么通过简单计算, 能否将妊娠 4~5 周之间  $\beta$ HCG 的平均每日增长幅度的某一临界值来作为预测判断早期妊娠结局的可靠标准? 血清  $\beta$ HCG 每日增幅与早孕期妊娠不同结局是否有相关性? 本研究通过回顾性分析胚胎移植术后 14 及 21 天血清  $\beta$ HCG 测定值, 探讨胚胎移植术后 14 至 21 天内移植妊娠的血清  $\beta$ HCG 平均每日增长幅度对早孕期妊娠结局的预测价值。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

研究对象选取 2018 年 1 月~2020 年 12 月在云南省人口和计划生育科学技术研究所生殖医学治疗中心长方案促排卵后常规体外受精-胚胎移植 (IVF-ET) 助孕的患者。研究对象纳入标准: ①移

植胚胎均来源于长方案 IVF 助孕获得; ②移植胚胎数目为 2 枚, 且均为受精第 3 天的卵裂期可移植胚; ③胚胎移植后遵医嘱在第 14 天和第 21 天来我中心进行血清  $\beta$ HCG 检测确定妊娠, 并在胚胎移植后第 28 至 35 天行 B 超检查者确定妊娠情况; ④病例资料完整并至少随访至妊娠 12 周。排除标准: ①移植胚胎为晚期囊胚; ②子宫畸形 (如单角子宫、子宫纵膈); ③子宫内膜结核者; ④复合妊娠, 宫内宫外同时妊娠者; ⑤合并性传播疾病等。⑤临床资料不完善、未按时间要求在我院测定血清  $\beta$ HCG 的患者。共纳入 126 个移植妊娠周期, 其中冻融胚胎移植妊娠周期 88 个, 鲜胚移植妊娠周期 38 个。根据随访结果将其分为持续妊娠组和非持续妊娠组, 其中持续妊娠组纳入单胎持续妊娠 64 例和双胎持续妊娠 18 例 14.3%, 非持续妊娠组纳入生化妊娠 20 例、异位妊娠组 7 例、胎停育 16 例和自然流产 1 例。

### 1.2 方法

#### (1) 胚胎移植方案

长效长方案, 月经第 2~3 天或者黄体高峰期长效 GnRHa 3.75mg (1.0mg/1.5mg/1.875mg/3.75mg 等肌注) 14~28 天抽血 B 超评估, 如达到降调标准, 则控制性超排卵 (COH); 短效长则用短效制剂 GnRHa, 0.1mg 或者 0.05mg 皮下注射 14 天, 达到降调标准后, 启动控制性超排卵 (COH) B 超及血 LH、FSH、E<sub>2</sub>、P 等监测卵泡生长发育情况, 主导卵泡有 3 个及以上  $\geq 16$ mm 时扳机, 扳机方案根据患者及卵泡生长发育情况具体不同, 扳机后 34~36 小时取卵, 取卵后实验室进行受精及胚胎培养。取卵术后第三天评估胚胎发育情况, 选择 2 枚可移植胚移植, 取卵后当天开始给予黄体支持 (黄体酮 40mg/天肌注共 4 天+达芙通 10mg po Bid 共 17 天+安琪坦 0.2g po Bid 共 17 天), 术后 14 天抽血查  $\beta$ HCG 值, 若该值  $> 5$  mIU/ml, 则继续黄体支持, 术后 21 天测血  $\beta$ HCG, 根据两次测得血  $\beta$ HCG 结果计算血  $\beta$ HCG 平均每日增幅并据其值对黄体支持药物进行调整, 术后 28~35 天来院行阴道 B 超检查。冻胚移植方案, 根据患者情况选择人工周期/刺激周期/自然周期准备内膜, 人工周期则激素作用 12~14 天, 根据子宫内膜厚度 (Em) 及血雌激素 (E<sub>2</sub>)、孕酮 (P) 值给予内膜转换, 黄体支持方案同上; 自然周期在自然排卵后开始给予适当黄体支持, 排卵后第三日

进行解冻胚胎移植; 刺激周期常用来曲唑 2.5mg ~5mg/天 po, 共 5 天+HMG 诱导卵泡生长排卵后给予黄体支持。测  $\beta$ HCG 方法同上。

### (2) $\beta$ HCG 检测方法

胚胎移植术后 14 天及 21 天早上 8 时 30 分~11 时 30 分于本中心生化免疫室抽血、离心、取血清, 应用德国罗氏全自动电化学发光免疫分析系统测定血清  $\beta$ -HCG 水平。

### (3) 样本资料收集

收集符合纳入标准的所有患者一般情况资料和胚胎移植术后第 14 天及 21 天在我中心化验室抽血  $\beta$ HCG 检测值计算出妊娠 4 到 5 周平均每日增长幅度; 收集患者胚胎移植术后 28~35 天阴道 B 超检查结果; 收集随访患者至妊娠 12 周的妊娠结局。并将所有收集的数据资料整理分类归纳待统计分析。

### (4) 早期妊娠结局判断标准

生化妊娠<sup>[4-5]</sup>: 胚胎移植后 14 天妊娠试验阳性, 随后  $\beta$ HCG 下降, 超声未见孕囊, 即血  $\beta$ HCG > 5mIU/L, 随后  $\beta$ HCG 升高不明显或者不升反而下降, 28~35 天 B 超宫内未见妊娠囊且排除异位妊娠。异位妊娠: 血  $\beta$ HCG 升高, B 超证实异位妊娠部位(输卵管或者其它部位)。胎停育或自然流产: 血  $\beta$ HCG 升高, B 超宫内见孕囊, 未见胎心, 或者见胎心后妊娠 12 周内复查诊断胚胎停止发育或阴道流血排

除妊娠物, 伴或不伴腹痛等。单胎持续妊娠: 血  $\beta$ HCG 升高, B 超见宫内一个孕囊或一个胎芽及原始心管搏动, 随访至妊娠 12 周后复查 B 超示单胎及胎儿生长发育正常。双胎持续妊娠: 血  $\beta$ HCG 升高, B 超在早孕期宫内见两个妊娠囊或一个妊娠囊两个胎心, 并随访至妊娠 12 周两个胎儿生长发育正常。

### 1.3 统计学方法

采用  $t$  检验和 ROC 曲线,  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料比较结果

分别经两独立样本  $t$  检验: 持续妊娠组与非持续妊娠组女方年龄有差异 ( $P < 0.05$ )。持续妊娠组/非持续妊娠组、单胎持续妊娠组/双胎持续妊娠组和单胎持续妊娠组/不良妊娠组(包括异位妊娠、胎停育或自然流产)的一般资料比较, 男方年龄、女方 BMI、bFSH、bLH、bE2、bAFC 计数、Em 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

### 2.2 生化妊娠增长幅度

生化妊娠 20 例, 女方最大年龄 44 岁, 最小 23 岁, 平均年龄 35.25 岁, 其中 15 例负增长, 5 例增长速度在 0~15.5mIU/ml/天之间。

### 2.3 不同妊娠结局 14 至 21 天内血清 $\beta$ HCG 平均每日增幅的 ROC 曲线, 如表 1。

表 1 IVF 早孕期不同妊娠结局妊娠 4~5 周内血清  $\beta$ HCG 平均每日增幅的 ROC 曲线结果

早期妊娠结局	$\beta$ HCG 增幅的 cut-off 值	AUC 及 95%置信区间	灵敏度	特异度	$P$
持续妊娠组/非持续妊娠组	665.45mIU/L/天	0.88 (0.81-0.94)	0.81	0.79	0.000
单胎持续妊娠组/双胎持续妊娠组	2017.97mIU/L/天	0.73 (0.61-0.86)	0.78	0.72	0.003
单胎持续妊娠组/(异位妊娠、胎停育、流产组)	602.66mIU/L/天	0.74 (0.61-0.87)	0.83	0.65	0.001

### (1) 持续妊娠组和非持续妊娠组之间的 ROC 曲线

持续妊娠组和非持续妊娠组之间 14 至 21 天  $\beta$ HCG 平均每日增长幅度的临界点为 665.45mIU/ml 其灵敏度为 81%、特异度为 79%, 曲线下面积为 0.81, 95%置信区间在 0.81~0.94,  $P < 0.05$  有统计学意义。

### (2) 单胎持续妊娠组和非持续妊娠组之间的 ROC 曲线

单胎持续妊娠组和非持续妊娠组(异位妊娠、胎停育或自然流产)之间 14 至 21 天  $\beta$ HCG 平均每

日增长幅度的临界点为 602.66mIU/ml, 其灵敏度为 83%、特异度为 65%, 曲线下面积为 0.74, 95%置信区间在 0.61~0.87,  $P < 0.05$  有统计学意义。

### (3) 单胎持续妊娠组和双胎持续妊娠组之间的 ROC 曲线

单胎持续妊娠组和双胎持续妊娠组之间 14 至 21 天  $\beta$ HCG 平均每日增长幅度的临界点为 2017.97 mIU/ml, 其灵敏度为 78%、特异度为 72%, 曲线下面积为 0.73, 95%置信区间在 0.61-0.86,  $P < 0.05$  有统计学意义。

### 2.4 区分各组的 ROC 曲线, 如图 1-3。

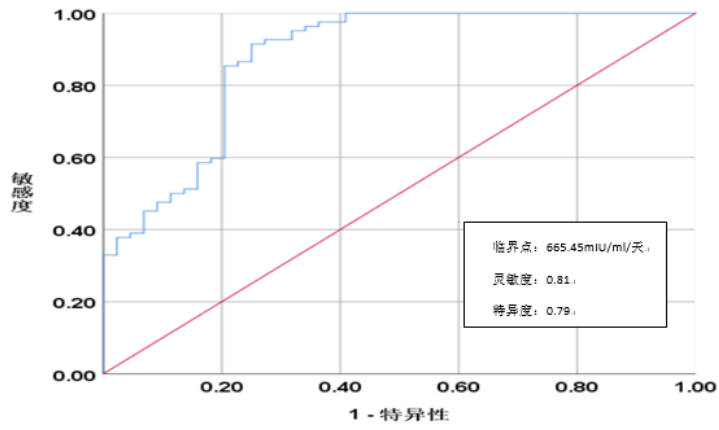


图1  $\beta$ HCG 平均每日增长幅度区分持续妊娠和非持续妊娠的 ROC 曲线

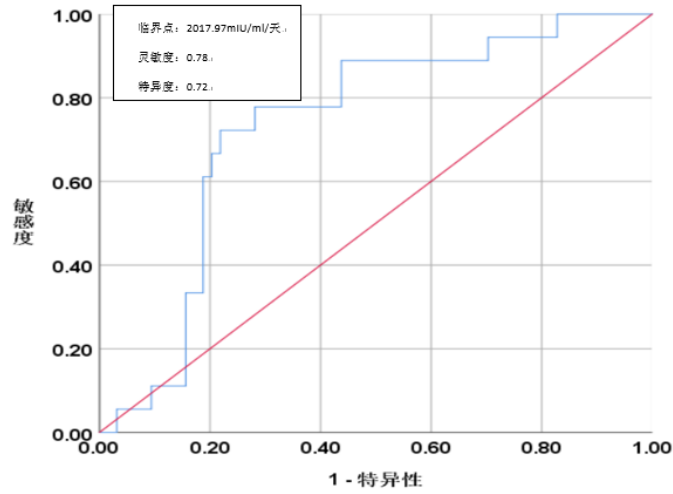


图2  $\beta$ HCG 平均每日增长幅度区分单胎持续妊娠和双胎持续妊娠的 ROC 曲线

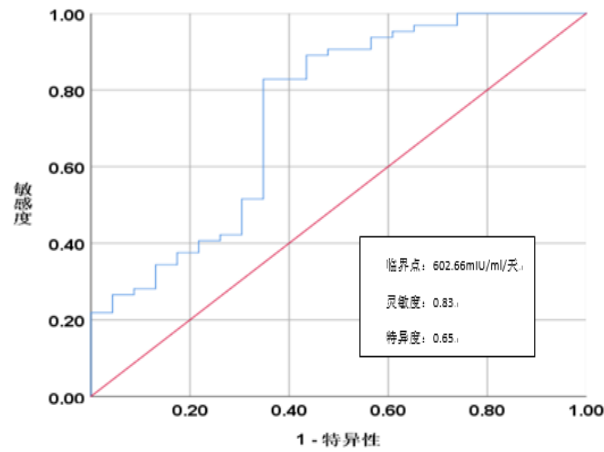


图3  $\beta$ HCG 平均每日增长幅度区分单胎持续妊娠和非持续妊娠（异位妊娠、胎停育或自然流产）的 ROC 曲线

### 3 讨论

辅助生殖体外受精-胚胎移植获得的妊娠和自然妊娠一样, 也存在异位妊娠、胎停育、自然流产和生化妊娠等不良结局。据文献报道, 胚胎移植妊娠的早期不良妊娠结局明显高于自然妊娠, 为获得更好的妊娠结局, 寻求一种经济、简单的方法预测早期妊娠结局显得非常重要。

$\beta$ HCG 是妊娠后合体滋养细胞分泌的糖蛋白激素, 在胚胎发育的早期阶段, 在一定范围内  $\beta$ HCG 的增长速度及增殖过程遵循一个数字模型 (即妊娠早期成某种幅度增长, 妊娠 8~10 周达高峰, 维持 10 天左右降至峰值的 10% 维持至分娩后 2 周), 通过测量  $\beta$ HCG 的产生、增殖来判断宫腔内胚胎的发育情况<sup>[6]</sup>。在大多数正常妊娠中, hCG 水平每 48 小时动态增加一倍, 这种模式在体内或体外 (IVF) 受孕中均相似, 因此,  $\beta$ HCG 的增幅可用作早期妊娠质量的标志<sup>[7,8]</sup>, 结合超声<sup>[2,9]</sup>有助于早期发现异位妊娠、胎停育或自然流产和多胎妊娠等不良结局。本研究回顾分析在妊娠 4~5 周内血清  $\beta$ HCG 平均每日增长幅度, 区分不同的妊娠结局。其预测比阴道 B 超提前 1 周, 值得临床推广和采纳。

本研究得出结果, 生化妊娠绝大多数  $\beta$ HCG 增幅成负数, 少部分增幅小于 15.5mIU/ml/天, 故胚胎移植术后 14 至 21 天如果增长幅度小于此值者, 生化妊娠可能性较大。徐蓓、朱桂金等<sup>[10]</sup>评价 48h 后再次测定  $\beta$ HCG 值以预测妊娠结果的价值时发现, 随着  $\beta$ HCG 数值的增加,  $\beta$ HCG 倍增的比率逐渐增加, 正常妊娠率也随之增加, 其研究提示若  $\beta$ HCG < 50U/L 时, 无明显复查价值。本研究血清  $\beta$ HCG 增长幅度比单次测定值对生化妊娠的诊断更有意义, 研究提示若该增幅为负数, 可直接停药 (停黄体支持), 不必动态复查  $\beta$ HCG。本研究的此结论与之一致。

本研究中单胎持续妊娠和不良妊娠 (异位妊娠、胎停育或自然流产) 之间 14 至 21 天  $\beta$ HCG 平均每日增长幅度的临界点为 602.66mIU/ml, 与区分持续妊娠和非持续妊娠的临界点 665.45mIU/ml 很接近, 这可能是本研究的样本量小, 不能细致分组有关; 也不排除是正常持续妊娠和非正常持续妊娠 (异位妊娠、胎停育或自然流产) 在妊娠 4~5 周内血清  $\beta$ HCG 增长幅度相似, 而且这两增幅值均不低, 在

实际工作中无明确价值的意义, 仅可协助区分不良妊娠结局, 但不能依此临界值判断何时停用黄体支持, 只能进行密切动态监测  $\beta$ HCG 值, 再酌情干预。徐蓓等报道<sup>[10]</sup>当  $\beta$ HCG 值 < 100U/L, 多预示着不良的妊娠结局; 而若  $\beta$ HCG 介于 100~300U/L 时, 则有必要进行复查, 密切观察激素的动态变化, 以便早期干预。本研究结果也与之类似。

本研究中区分单胎持续妊娠和双胎持续妊娠的临界值 2017.97mIU/ml, 其灵敏度为 78%、特异度为 72%, 曲线下面积为 0.73, 95% 置信区间在 0.61~0.86, P 值 < 0.05 有统计学意义。该结果较有意义, 可根据此值提前预测单双胎, 从而在 B 超检查时注意诊断双胎及绒毛膜性, 以便后续注意产检和分娩时机选择等。

陈彩蓉、余蓓蓓、邱佩嫦等<sup>[1,11,12]</sup>发现正常继续妊娠组 14d 与 21d 血清  $\beta$ -HCG 水平均显著高于不良妊娠组, 且多胎妊娠者血清  $\beta$ HCG 水平高于单胎妊娠者, 同时单胎妊娠者血清  $\beta$ HCG 水平则显著高于异位妊娠、胎停育者。这是由于  $\beta$ HCG 的增长速度与合体滋养细胞的数量和功能有关, 而合体滋养细胞的数量和功能与胚胎着床位置的血供、胚胎染色体、母体免疫机制等多种因素有关, 与本研究  $\beta$ HCG 增长幅度的结果相似。本研究正常持续妊娠相应时段内其增幅高于非持续妊娠, 双胎持续妊娠高于单胎持续妊娠, 且均明显高于生化妊娠。这可能是异位妊娠、胎停育和自然流产者的滋养细胞血供不足而导致其数量少、功能不足, 故  $\beta$ HCG 增长幅度低于正常妊娠组。苑丽华等报道<sup>[13]</sup>正常妊娠组的 7 和 14 天血清  $\beta$ HCG 水平均高于异常妊娠组, 王爱利等<sup>[14]</sup>曾用 14 天、16 天  $\beta$ -HCG 及其翻倍情况预测胚胎移植后早期妊娠结局, 均得出类似结果。但也有研究<sup>[15]</sup>认为平均 HCG 增幅在持续妊娠和非持续妊娠 (不良妊娠) 之间无显著差异 (P > 0.05)。这可能需要结合更多中心大样本的研究进一步综合分析证实。综上, 胚胎移植妊娠术后 14 至 21 天血清  $\beta$ HCG 平均每日增长幅度对区分持续妊娠和生化妊娠, 区分单胎持续妊娠和双胎持续妊娠有较好的预测价值, 且不增加动态复查 HCG 给患者带来的不便。

### 参考文献

[1] 陈彩蓉, 全松, 王秋香, 等. 胚胎移植术后 9 和 11d 血清

- $\beta$ -HCG 值对妊娠结局的预测价值[J].南方医科大学学报,2015,35(07):1050-1054.
- [2] 赵慧.B 超联合血清  $\beta$ -HCG、P 水平对先兆流产与稽留流产诊断的应用价值[J].影像研究与医学应用,2021,5(14):219-220.
- [3] 任建枝,郑仁瑞,沙爱国,等.取卵后第 17 天血清  $\beta$ -hCG 预测体外受精-胚胎移植早期妊娠结局的价值[J].山东医药期刊,2003(24):10-12.
- [4] 路云琿.血清人绒毛膜促性腺激素、孕酮及子宫内膜检测对生化妊娠的诊断价值分析[J].中国实用医药,2021,16(33):103-105.
- [5] 曾鸿,傅昱,吴标,等.冻融胚胎移植周期发生生化妊娠相关因素分析[J].中国实用妇科与产科杂志,2022,38(03):336-341.
- [6] F. Zegers-Hochschild, E. Altieri, C. Fabres, *et al.* Predictive value of human chorionic gonadotrophin in the outcome of early pregnancy after in-vitro fertilization and spontaneous conception[J].*Hum Reprod.*1994,9(8):1550-1555.
- [7] Kadar N, Romero R. Observations on the log human chorionic gonadotropin-time relationship in early pregnancy and its practical implications[J].*Am J Obstet Gynecol*,1987,157(1):73-78.
- [8] Lenton EA, Hooper M, King H, *et al.* Normal and abnormal implantation in spontaneous in-vivo and in-vitro human pregnancies[J].*J Reprod Fertil*, 1991;92(2):555-65.
- [9] 刘久英,林辉璇,林媛媛. $\beta$ -HCG、孕酮联合 B 超诊断早期异位妊娠效果[J].现代临床医学,2017,43(01):28-29.
- [10] 徐蓓,朱桂金,章汉旺,等.胚胎移植术后 14 天妊娠患者血清  $\beta$ -HCG 水平对妊娠结局的预测价值[J].中国实用妇科与产科杂志,2011,27(07):534-537.
- [11] 余蓓蓓,王慧,孟龙.14 天与 21 天测定  $\beta$ -HCG 对胚胎移植后妊娠结局的预测价值[J].中国性科学,2017,26(12):116-118.
- [12] 邱佩嫦,陈彩蓉,陈润强,等.冻融胚胎移植术后第 9 和 11 天  $\beta$ -HCG 水平对单胎妊娠临床结局的预测价值[J].中国现代医学杂志,2020,30(06):100-104.
- [13] 苑丽华,孙振高,肖继梅,等.冻融胚胎移植后早期血 HCG 值与妊娠结局的关系[J].中国现代医学杂志,2018,28(32):57-61.
- [14] 王爱利,刘彬,关源源.检测双次血  $\beta$ HCG 及其倍数对胚胎移植后妊娠结局的预测价值[J].实用妇产科杂志,2012,28(11):942-945.
- [15] 于晓娜,孙莹璞,苏迎春,等.体外受精胚胎移植后双次血清  $\beta$ HCG 对妊娠结局的预测价值[J].现代妇产科进展,2008,17(08):576-578.
- 版权声明:** ©2023 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。  
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS