

胎膜早破并发宫内感染的生物标志物研究进展

胡艺盼, 高霞*, 吴杰婷

延安大学附属医院妇产科, 陕西 延安

收稿日期: 2025年2月28日; 录用日期: 2025年3月21日; 发布日期: 2025年3月31日

摘要

胎膜早破(premature rupture of membranes, PROM)是产科常见并发症。是早产的常见原因, 若不能及时处理, 会严重威胁母婴生命。宫内感染是PROM的首要诱因和最常见的产后并发症。然而, 宫内感染病例大多缺乏特异性表现, 大量的亚临床感染和单纯组织学感染患者无法得到及时的诊断和治疗, 因此, 针对PROM产妇合并宫内感染进行有效的风险评价对于筛选高危人群提高诊治效率具有重要的临床意义。

关键词

胎膜早破, 宫内感染, 生物标志物

Research Progress on Biomarkers of Premature Rupture of Membranes Complicated with Intrauterine Infection

Yipan Hu, Xia Gao*, Jieting Wu

Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Feb. 28th, 2025; accepted: Mar. 21st, 2025; published: Mar. 31st, 2025

Abstract

Premature rupture of membranes is a common complication in obstetrics. It is a common cause of preterm birth. If it is not treated in time, it will seriously threaten the life of the mother and child. Intrauterine infection is the primary cause of PROM and the most common postpartum complication. However, most cases of intrauterine infection lack specific manifestations, and a large number of patients with subclinical infection and simple histological infection cannot be diagnosed and treated

*通讯作者。

文章引用: 胡艺盼, 高霞, 吴杰婷. 胎膜早破并发宫内感染的生物标志物研究进展[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(2): 349-355. DOI: 10.12677/jcpm.2025.42183

in time. Therefore, effective risk assessment of PROM pregnant women with intrauterine infection is of great clinical significance for screening high-risk groups and improving the efficiency of diagnosis and treatment.

Keywords

Premature Rupture of Membranes, Intrauterine Infection, Biomarkers

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 胎膜早破与宫内感染

胎膜早破(PROM)是指在分娩开始前发生胎膜破裂,是常见的产科并发症,PROM 在所有妊娠中的发生率为 5%~10%,其中足月产妇 PROM 发生率为 2.0%~3.5%,未足月产妇 PROM 发生率为 6%~10% [1]。其主要发病原因为胎膜发育不良、宫腔内压力异常、宫颈内口松弛、感染、创伤等导致母体胎膜结构被破坏,胎膜较为薄弱处可能会随着孕周的增长而发生破裂[2]。PROM 可诱导早产、脐带异常、胎盘早剥、胎儿畸形、宫内感染、绒毛膜羊膜炎等的发生[3]。

宫内感染是 PROM 的主要诱因和严重并发症,其临床发病率可超过 25% [4]。一旦 PROM 合并宫内感染,胎儿窘迫、早产、败血症、肺炎以及死亡等不良妊娠结局的发生风险增加[5]。PROM 与感染互为因果,大多数亚临床期的宫内感染症状不明显,早期诊断困难[6]。而产妇一旦出现羊水污染、白细胞异常、子宫压痛、宫缩、阴道分泌脓性物等症状,则需终止妊娠[7],现阶段,细菌培养、胎盘病理为诊断宫内感染的“金标准”,但 2 种诊断方法较为滞后,往往在产后数日方可得到准确结果,难以满足临床诊断需求[8]。胎膜早破合并宫内感染以最大限度地减少新生儿和产妇并发症的风险,对临床医生做好早期有效措施预防和临床诊治工作意义重大。因此早期诊断对于及时干预和改善母婴预后至关重要。近年来,大量临床研究分析了各种预测指标,研究重点已从常规实验室生物学指标转移向分子生物学指标,胎盘组织分子标志物被陆续引入宫内感染的预测模型,但针对不同胎盘标志物的预测价值,相关学术争议激烈、分歧较多,本文将对 PROM 并发宫内感染的多种新型生物标志物的研究进展进行综述。

2. 胎膜早破并发宫内感染的生物标志物

2.1. 外周血生物标志物

外周血的采集和检测在医学领域具有广泛的应用价值,是临床诊断、治疗和研究中不可或缺的工具。降钙素原(PCT)与 C-反应蛋白(CRP)是反应炎症水平和组织损伤程度的敏感指标。PCT 在正常人血液中水平较低,而感染后 PCT 浓度上升,与感染的严重程度呈正相关。CRP 在感染急性期可参与机体免疫抵抗反应调节,可反映早期组织炎症情况。肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)是目前临床应用较为广泛的炎症因子指标,其参与胎膜早破发生的机制可能是使局部胎膜细胞缺氧坏死。中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)可反映机体早期免疫炎症状态,其水平越高说明炎症反应越严重,更易引起胎膜早破产妇并发宫内感染[9];红细胞分布宽度(RDW)可反映外周血红细胞异质性,机体处于炎症环境时 RDW 会升高,从而引起胎膜早破产妇宫内感染[10]。血清人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)本身并无活性,但发生感染时会损伤胎膜,导致滋养细胞异常增生,使 β -hCG 的合成、分泌增加。雷世正及王晓亚等[6] [11] [12] 研究数据显示,PCT、CRP、TNF- α 、NLR、RDW 及血清 β -hCG 水平可预测胎膜早破妇女宫内感染。白

细胞介素 8 (IL-8) 属于机体炎症反应细胞因子, 与感染的发生关系密切。胎膜早破合并宫内感染患者血 IL-8 水平高于正常孕产妇[13], 分析原因: 胎膜早破发生感染后, 免疫系统释放炎症介质导致 IL-8 水平升高。而既往的血常规及炎症指标难以满足目前临床早期诊断胎膜早破宫内感染的需求, 导致孕妇延误了早期治疗的黄金时间, 宫内感染一旦发生, 炎性因子等会大量释放, 前列腺素水平异常升高, 引发子宫不规则的收缩, 不利于产妇及胎儿的预后[14]。因此近年来仍在寻找新型的炎症指标, 噬细胞炎性蛋白-1 α (Macrophage inflammatory protein-1 α , MIP-1 α) 作为炎症趋化因子, 可调节机体的炎症反应, 也可影响免疫反应的强度及范围, 不利于感染的控制[15]。可溶性髓系细胞触发受体-1 (Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1, sTREM-1) 是与炎症反应密切相关的免疫球蛋白, 可促进机体炎症因子的释放。也可调节机体的免疫反应[16]。杨莉莉等[17]研究发现胎膜早破合并宫内感染孕妇的血清 sTREM-1 及 MIP-1 α 水平高于非宫内感染孕产妇, 且其预测胎膜早破孕妇是否发生宫内感染具有较高的灵敏性和特异性, 可为早期诊断提供参考价值。因此在胎膜早破孕妇入院时应第一时间完善 sTREM-1、MIP-1 α 检查, 这有助于早期诊断宫内感染, 早期干预治疗以改善产妇及胎儿的预后。孕激素受体膜成分 1 (Progesterone receptor membrane component 1, PGRMC1) 具有一定的抗炎功效, 在维持胎膜完整性方面具有一定作用[18]。钙结合蛋白 S100 家族中 S100A8、S100A9 等可通过钙离子依赖性途径形成异源二聚体蛋白, 并通过影响巨噬细胞活化的方式抗感染。薛艳等[19]研究结果显示合并宫内感染组孕妇血清 PGRMC1 呈低表达, S100A8、S100A9 呈高表达状态, 表明三个指标可能参与了宫内感染的发生进程, 可能是具有潜力的治疗靶点。机制研究[20]发现, 孕酮不但可通过抑制炎症反应, 还可维持细胞外基质的完整性, 而 PGRMC1 作为存在一定的抗凋亡作用, 因此对于 PROM 合并宫内感染患者的绒毛膜、胎膜的细胞外基质降解、炎症反应产生影响。人分泌型磷脂酶 A2 (Human secretory phospholipase A2, sPLA2) 可调节炎症级联, 参与多种病理过程, Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 是一种炎症介质, 当机体受到病菌侵袭, 单核细胞中 TLR4 高水平表达, 为病原菌内毒素脂多糖提供更多的结合靶点, 与胎膜早破孕妇的宫内感染密切相关。丁丽娟等[21]研究结果显示血清 sPLA2、单核细胞 TLR4 水平在胎膜早破合并宫内感染孕妇中高表达, 且感染程度越严重, 表达量越高, 分析原因[22]可能为胎膜结构被破坏后, 羊水水中的 sPLA2 流到宫颈阴道中, 引起血清中 sPLA2 的表达水平提高, TLR4 激活无菌炎症级联, 增加炎症反应程度。研究结果显示血清 β -HCG、sPLA2、单核细胞 TLR4 水平联合检测诊断胎膜早破孕妇宫内感染的 AUC 值高于单一检测, 且联合检测的敏感度为 79.41%, 特异度为 93.90%, 诊断价值均较高。说明血清 β -HCG、sPLA2、单核细胞 TLR4 水平联合检测可进一步提高对胎膜早破孕妇合并宫内感染的诊断价值, 其原因可能为各指标水平联合检测更全面, 可能存在互补效应, 弥补了单一检测的不足, 使其对胎膜早破孕妇宫内感染的诊断价值更高。血脂多糖结合蛋白(LBP)系 I 型急性期反应蛋白, 具有免疫呈递作用, 可刺激单核细胞等释放炎症介质, 在发生感染时水平升高。芦金玲等[13]研究结果显示胎膜早破合并宫内感染患者血 LBP 水平高于单纯胎膜早破患者。可能是因为当患者机体存在感染源, 而 LBP 能结合细菌的脂多糖, 激活免疫细胞因子, 启动炎症反应抵抗感染, 从而导致 LBP 水平升高, 因此在感染患者中表达较高。血清基质金属蛋白酶-2 (Matrix metalloproteinase-2, MMP-2) 能有效降低胎膜各层组织细胞外基质, 在正常情况下血清中 MMP-2 水平较低, 而在炎症细胞因子刺激下会促使 MMP-2 生成及释放, 从而发挥生物学功能[23]。当胎膜早破发生感染后导致 MMP-2 释放增加。廖化波等[24]研究发现, 胎膜早破合并宫内感染组血清 MMP-2 水平显著高于非合并宫内感染组。微小核糖核酸-182 (micromas-182, miR-182) 能促进对机体炎症反应的发生, 当病原菌入侵造成产妇宫内感染时机体炎症反应机制迅速启动, 可促进 miR-182 的表达上调, 使产妇机体抗感染能力提高[25]。胰岛素样生长因子结合蛋白-1 (insulin-like growth factor binding protein-1, IGFBP-1) 主要分布于妊娠女性的血液和羊水中, 产妇发生胎膜早破并发宫内感染后, 羊水水中的 IGFBP-1 进入血液循环引起血清中 IGFBP-1 水平升高; 局部炎症反应升高可引起 IGFBP-1 的表达增加,

进而加重患者宫腔内局部炎症反应。因此在一定程度上,血清 IGFBP-1 水平与产妇宫内感染的严重程度密切相关[26]。Clara 细胞蛋白 16 (clara cell protein 16, CC16)是支气管上皮细胞 Clara 细胞特异性分泌的蛋白质,具有良好的抗炎作用。合并感染组血清 CC16 水平低于未感染组。原因可能在于胎膜早破产妇产内感染发生后引起机体炎症反应升高,呼吸系统炎性因子水平也相应升高,对 CC16 合成分泌产生抑制作用。章文等[27]研究发现产妇产内感染的发生可对其血清 miR-182、CC16、IGFBP-1 水平产生影响,血清 miR-182、CC16、IGFBP-1 联合预测胎膜早破产妇产内感染的 AUC 值高于三者单独检测,说明三者联合可有效提高对胎膜早破产妇产内感染的预测价值,原因可能与三者分别从不同的层面或角度反映了宫内感染发生和发展的机制有关,因此临床可通过监测三者水平变化情况评估产妇产内感染发生的风险,并提前采取相关的措施进行预防。

2.2. 胎盘生物标志物

近年来,研究重点已从常规实验室生物学指标转移向分子生物学指标,胎盘组织分子标志物被陆续引入宫内感染的预测模型,但针对不同胎盘标志物的预测价值,相关学术争议激烈、分歧较多[28]。有研究提出[29]抗氧化损伤因子表达异常在胎膜早破发生和发展中具有重要的作用。核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2 related factor 2, Nrf2)、血红素氧合酶 1 (hemeoxygenase 1, HO-1)及醌 NADH 脱氢酶 1 (NADH quinone oxidoreductase-1, NQO1)是体内主要的抗氧化损伤因子。PPROM 氧化应激导致活性氧的生成,在胎膜中激活主转录因子 NF- κ B 途径,导致多种促炎因子的激活,是 PPRM 的重要影响因素。研究发现宫内感染产妇产内组织 Nrf2、HO-1、NQO1 表达强度等级、相对表达量均低于未发生产妇产内感染产妇产内组织。胎盘组织抗氧化损伤因子表达下调可提示 PPRM 产妇产内感染风险。胎盘组织中的凋亡水平可能对反映感染状态及胎膜早破的预测具有一定的价值。由线粒体介导的胱天蛋白酶(Caspase)通路激活是细胞凋亡的主要途径,而凋亡诱导因子(Apoptosis-inducing factor, AIF)、B 淋巴细胞瘤/白血病-2 基因(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)是已被发现的机体凋亡通路重要基因。Bcl-2 主要发挥抑制细胞凋亡作用,在正常组织中低表达,若 Bcl-2 呈现高表达,则可减少细胞凋亡,延长细胞寿命。AIF 是机体重要的凋亡效应蛋白,当 AIF 释放进入胞质可引起细胞凋亡。柳月霞的研究结果表明[30]:发生感染的 PROM 产妇较未发生感染的产妇 Caspase-3、AIF 表达明显增加, Bcl-2 表达明显减少,对于判断 PROM 的感染具有一定的价值。也有研究发现[31]内皮功能障碍可诱导 PROM 伴宫内感染。内皮功能障碍的表型特征包括细胞黏附分子的上调,包括细胞间黏附分子 1 (ICAM-1)和血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1)。PROM 伴宫内感染内膜细胞缺乏调节可溶性 ICAM-1 释放所需的机制,从而导致 ICAM-1 的释放增加,通过阻断淋巴细胞功能相关抗原 1 (sICAM-1),从而降低了识别能力以及对免疫细胞杀伤的敏感性[16], VCAM-1 能促进白细胞通过内皮向受感染的组织运输,朱骊等[32]研究发现宫内感染组胎盘组织中 VCAM-1、ICAM1 mRNA 和蛋白表达水平明显升高,这说明 ICAM-1 与 VCAM-1 可能与 PROM 伴宫内感染病理进展有关。ROC 分析表明, VCAM-1 + ICAM-1 mRNA 联合诊断胎膜早破的临床价值较高,有望用于预测胎膜早破的生物标志物。NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (Nod-like receptor heat protein domain associated protein3, NLRP3)属炎性小体,参与机体非特异性免疫应答,宫内感染后胎膜组织中 NLRP3 会增多; Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)可影响机体抗病毒感染和免疫反应的过程,调控下游核因子- κ B 介导机体免疫反应、抗炎、抗感染等过程,在 PPRM 合并宫内感染的发生发展中发挥重要的调控作用[33]。脂肪酸合成酶(Fatty acid synthase, Fas)是广泛分布于细胞膜表面的 I 型膜蛋白, FasL 为 Fas 配体,以 II 型膜蛋白的形式存在,与宫内感染相关。雷世正等[12]研究结论表明感染组胎盘 NLRP3 阳性表达率及 TLR4、FasL 水平均高于非感染组。自噬是维持细胞稳态和清除受损组织的重要机制,其异常可影响胎盘组织的健康与疾病发展[34]。自噬蛋白微管相关蛋白 1 轻链 3 (LC3)、BECN1 基因编码蛋白(Beclin1)是细胞自噬

和凋亡的关键调控蛋白复合物。胎盘组织中自噬相关蛋白 LC3 过表达可增加胎盘细胞内的自噬活性,使胎盘组织更易受到感染。Beclin1 是自噬过程中的关键调节蛋白, Beclin1 异常表达可通过调节自噬活性来影响免疫和炎症反应,增加胎盘组织受感染和 PPRM 患者并发宫内感染的风险。牛锦程等[35]研究发现 PROM 患者胎盘组织中自噬相关蛋白 LC3、Beclin1 的表达与宫内感染发生有关。LC3 联合 Beclin1 预测 PPRM 患者并发 CA 效能良好。但是,本研究中检查胎盘组织中的相关蛋白含量是在患者分娩后进行,对结果的诊断具有一定的滞后性。核转录因子- κ B (NF- κ B)是一种 Rel 蛋白家族的转录因子。肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TRAF6)属于肿瘤坏死因子超家族,是细胞内重要的信号转导蛋白,在固有免疫、炎症反应以及应激反应等方面发挥重要作用。TRAF6 和 NF- κ B 可能共同参与 PPRM 合并宫内感染的发生,王倩等[36]研究结果显示母血和胎盘组织中,合并宫内感染患者的 NF- κ B、TRAF6 的表达水平明显升高,可作为预测 PPRM 合并宫内感染的新指标。朱林凤等[37]研究中发现 PROM 孕妇胎膜组织中 TLR-2 mRNA 和 TLR-4 mRNA 相对表达量高于对照组孕妇,胎膜组织中 TLR mRNA 的表达水平反映了胎儿是否受到病原体侵袭的压力,而胎膜破裂后会使得 TLR-2 mRNA 和 TLR-4 mRNA 表达量上调。

2.3. 羊水生物标志物

母体血易于获取,然而当母体系统性炎症反应出现时,可能已存在严重的宫内感染,难以有效避免胎儿不良结局[38]。而当感染发生时,局部环境的异常比外周血的异常更早出现,因此许多研究者期望通过检测羊水成分来监测宫内感染。16S rDNA (16S 核糖体 RNA 基因)是细菌基因组中一个高度保守的区域,是核糖体的重要组成部分,参与蛋白质合成。在临床医学中,16S rDNA 测序可用于诊断细菌感染。有研究发现[39]羊水 16s rDNA 测序能明确多种病原微生物的存在,以高水平的准确性诊断宫内感染,但耗时更长、花费更高,不易推广。PPROM 孕妇并发宫内感染时,往往伴随着羊水中多种细胞因子的失衡。既往研究[40]表明宫内感染孕妇羊水中 IL-6、IL-8、IL-10 等因子的水平同样与宫内感染密切相关。IgGfC 结合蛋白(FcgammaBP)是利用蛋白质组学在羊水中鉴定的蛋白质之一。FcgammaBP 是一种相对未知的蛋白质,在患有 PPRM 的妊娠中,在宫内感染期间,观察到羊水 FcgammaBP 浓度升高。相关研究[41]显示合并宫内感染的孕妇羊水中 FcgammaBP 浓度高于未合并宫内感染的孕妇。在患有宫内感染的孕妇中,羊水单核细胞趋化蛋白 MCP-1 水平显著增高[42],能有效地预测 PROM 合并宫内感染。羊膜腔内感染往往伴有羊水生化成分的异常,如葡萄糖含量浓度,Kacerovsky 等[43]研究表明当以羊水葡萄糖水平为 10 mg/dL (0.56 mmol/L)为诊断阈值时是鉴别宫内感染的最佳浓度,羊水中葡萄糖浓度可作为宫内感染的标志物。有望应用于 PROM 孕妇宫内感染的有效监测。

3. 总结与展望

综上,虽然有不少研究者尝试探索 PPRM 孕妇合并宫内感染的监测方法,但目前存在一定的技术难点和局限性:(1) 暂无单个指标能作为公认的宫内感染标志物。(2) 新发现生物标志物所需的检测方法多耗时长或依赖于昂贵的设备和试剂,不能满足临床快速、及早诊断,难以推广应用。(3) 多数研究通过羊膜腔穿刺获取羊水,患者难以接受。因此,仍需探索一种便捷、简单、快速、无创、可重复、易于推广的检验方法,用于准确可靠地监测 PPRM 孕妇的宫内感染情况,以最大程度地降低胎儿感染风险、延长孕周,改善胎儿结局。

参考文献

- [1] Darling, A.J., Harris, H.M., Zemtsov, G.E., Small, M., Grace, M.R., Wheeler, S., et al. (2022) Risk Factors for Adverse Maternal Outcomes Following Expectantly Managed Preterm Prelabor Rupture of Membranes. *American Journal of Perinatology*, 39, 803-807. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1740011>

- [2] Li, L., Yan, Y., Qi, H., Qin, J., Ren, L. and Zhang, Y. (2020) A Risk Score for the Early Prediction of Postpartum Bloodstream Infections in Patients with Premature Rupture of Membranes: A Pilot Study. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, **150**, 419-420. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13169>
- [3] Zhu, J., Ma, C., Zhu, L., Li, J., Peng, F., Huang, L., et al. (2020) A Role for the NLRC4 Inflammasome in Premature Rupture of Membrane. *PLOS ONE*, **15**, e0237847. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237847>
- [4] Freeman, S.W., Denoble, A., Kuller, J.A., Ellestad, S. and Dotters-Katz, S. (2022) Management of Preterm Premature Rupture of Membranes in the Late Preterm Period. *Obstetrical & Gynecological Survey*, **77**, 283-292. <https://doi.org/10.1097/ogx.0000000000001024>
- [5] Ben M'Barek, I., Landraud, L., Desfrere, L., Sallah, K., Couffignal, C., Schneider, M., et al. (2021) Contribution of Vaginal Culture to Predict Early Onset Neonatal Infection in Preterm Prelabor Rupture of Membranes. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **261**, 78-84. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.04.016>
- [6] 狄红丽, 郝树磊, 杨彩凤, 等. β -HCG、CRP 和 TNF- α 联合检测在胎膜早破宫内感染中的预测作用[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(3): 483-486.
- [7] Bonasoni, M.P., Palicelli, A., Dalla Dea, G., Comitini, G., Nardini, P., Vizzini, L., et al. (2021) *Klebsiella pneumoniae* Chorioamnionitis: An Underrecognized Cause of Preterm Premature Rupture of Membranes in the Second Trimester. *Microorganisms*, **9**, Article 96. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9010096>
- [8] Ronzoni, S., Steckle, V., D'Souza, R., Murphy, K.E., Lye, S. and Shynlova, O. (2019) Cytokine Changes in Maternal Peripheral Blood Correlate with Time-to-Delivery in Pregnancies Complicated by Premature Prelabor Rupture of the Membranes. *Reproductive Sciences*, **26**, 1266-1276. <https://doi.org/10.1177/1933719118815590>
- [9] Guo, T., Cheng, B., Ke, L., Guan, S., Qi, B., Li, W., et al. (2018) Prognostic Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio for In-Hospital Mortality in Elderly Patients with Acute Myocardial Infarction. *Current Medical Science*, **38**, 354-359. <https://doi.org/10.1007/s11596-018-1887-0>
- [10] 曹怡, 吴泉峰, 倪艳, 等. 未足月胎膜早破发生亚临床宫内感染的影响因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(21): 3950-3953.
- [11] 王晓亚, 陈井丽, 何留品, 等. 血清 β -HCG、PCT、CRP 和 GBS 对胎膜早破妇女宫内感染的预测效果研究[J]. 现代预防医学, 2020, 47(4): 698-701+726.
- [12] 雷世正, 喻萍, 程蓉, 等. 胎盘 NLRP3 和 TLR4 及 FasI 对未足月胎膜早破产妇宫内感染的诊断价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2024, 34(4): 571-575.
- [13] 芦金玲, 姚升郊, 刘娜. 孕妇血 LBP、sPLA2、IL-8 水平变化及诊断胎膜早破合并宫内感染价值[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(10): 2378-2381.
- [14] Vikraman, S.K. and Kadiyala, N. (2022) Prenatal Diagnosis of Fetal Ascending Aortic Aneurysm with 2D Ultrasound and Spatio-Temporal Corelation Imaging. *Journal of Clinical Ultrasound*, **50**, 502-504. <https://doi.org/10.1002/jcu.23146>
- [15] Choi, Y.J., Lee, M.J., Byun, M.K., Park, S., Park, J., Park, D., et al. (2024) Roles of Inflammatory Biomarkers in Exhaled Breath Condensates in Respiratory Clinical Fields. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*, **87**, 65-79. <https://doi.org/10.4046/trd.2023.0028>
- [16] Dholariya, S., Parchwani, D.N., Singh, R., Radadiya, M. and Katoch, C.D.S. (2021) Utility of P-SEP, sTREM-1 and suPAR as Novel Sepsis Biomarkers in SARS-CoV-2 Infection. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, **37**, 131-138. <https://doi.org/10.1007/s12291-021-01008-6>
- [17] 杨莉莉, 陈自力, 张永展, 等. 外周血 sTREM-1 联合 MIP-1 α 预测胎膜早破孕妇急性宫内感染中的价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2024, 34(15): 2368-2371.
- [18] Peluso, J.J., Liu, X., Uliasz, T., Pru, C.A., Kelp, N.C. and Pru, J. (2018) PGRMC1/2 Promote Luteal Vascularization and Maintain the Primordial Follicles of Mice. *Reproduction*, **156**, 365-373. <https://doi.org/10.1530/rep-18-0155>
- [19] 薛艳, 黄雪梅, 柏力丹, 等. 血清孕激素受体膜成分 1 和钙结合蛋白 S100A8/9 对胎膜早破合并宫内感染的评估价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(20): 3186-3190.
- [20] Schmitz, T., Sentilhes, L., Lorthe, E., Gallot, D., Madar, H., Doret-Dion, M., et al. (2019) Preterm Premature Rupture of the Membranes: Guidelines for Clinical Practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **236**, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.02.021>
- [21] 丁丽娟, 陈晨, 王妮, 等. β -HCG 及 sPLA2 和单核细胞 TLR4 在胎膜早破合并宫内感染中的表达水平及其诊断价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(24): 3780-3784.
- [22] Dai, Y., Xiang, Y., Feng, F., Ren, T., Yang, J., Zhao, J., et al. (2020) Pulmonary Deportation of Hydatidiform Mole: A 12-Year, Single Tertiary Center Experience in China. *Chinese Medical Journal*, **133**, 1930-1934.

- <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000000950>
- [23] Hsu, W., Chiou, H., Lin, C., Kao, S., Lee, H., Liu, C., *et al.* (2019) Metastasis-Associated Protein 2 Regulates Human Hepatocellular Carcinoma Metastasis Progression through Modulating P38MAPK/MMP2 Pathways. *Journal of Cancer*, **10**, 6716-6725. <https://doi.org/10.7150/jca.35626>
 - [24] 廖化波, 魏利, 程相红, 等. 血清 MMP-2、IL-8、 β -hCG 对胎膜早破妊娠患者合并羊膜腔感染的诊断[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(9): 1393-1397.
 - [25] 雷焕, 何娅, 曾楚迪, 等. 未足月胎膜早破合并羊膜腔感染危险因素及外周血 miR-182、miR-200、miR-21 的预测价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(13): 2056-2060.
 - [26] 马艳. 宫颈分泌物 IGFBP-1、MMP-8、IL-6 与血清 PGE2 在早产中的检测价值分析[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(2): 344-346.
 - [27] 章文, 姚红, 葛洋. miR-182、CC16、IGFBP-1 对产妇产前胎膜早破宫内感染的预测价值分析[J]. 实用预防医学, 2024, 31(10): 1267-1269.
 - [28] Gatta, L.A. and Hughes, B.L. (2020) Premature Rupture of Membranes with Concurrent Viral Infection. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, **47**, 605-623. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2020.08.006>
 - [29] Li, L., Li, H., Xue, J., Chen, P., Zhou, Q. and Zhang, C. (2022) Correction to “Nanoparticle-Mediated Simultaneous Downregulation of Placental Nrf2 and sFlt1 Improves Maternal and Fetal Outcomes in a Preeclampsia Mouse Model”. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, **8**, 4024-4024. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.2c00916>
 - [30] 柳月霞, 刘小丽, 魏菊红, 等. 胎膜早破并发宫内感染病原菌及 Caspase-3 和 Bcl-2 与 AIF 表达[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(3): 459-462.
 - [31] Sae-Lin, P. and Wanitpongpan, P. (2019) Incidence and Risk Factors of Preterm Premature Rupture of Membranes in Singleton Pregnancies at Siriraj Hospital. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, **45**, 573-577. <https://doi.org/10.1111/jog.13886>
 - [32] 朱骊, 杨俊娟. 胎膜早破患者胎盘组织中 ICAM-1 与 VCAM-1 表达水平及临床意义[J]. 实验与检验医学, 2021, 39(4): 994-998.
 - [33] Ghanavatinejad, A., Rashidi, N., Mirahmadian, M., Rezania, S., Mosalaei, M., Ghasemi, J., *et al.* (2021) Vitamin D3 Controls TLR4- and TLR2-Mediated Inflammatory Responses of Endometrial Cells. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, **86**, 139-148. <https://doi.org/10.1159/000513590>
 - [34] Wang, P., Zhao, C., Zhou, H., Huang, X., Ying, H., Zhang, S., *et al.* (2023) Dysregulation of Histone Deacetylases Inhibits Trophoblast Growth during Early Placental Development Partially through TFEB-Dependent Autophagy-Lysosomal Pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 11899. <https://doi.org/10.3390/ijms241511899>
 - [35] 牛锦程, 陈先侠, 李永胜, 等. 未足月胎膜早破合并绒毛膜羊膜炎患者胎盘组织自噬相关蛋白的表达及其临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(24): 69-74.
 - [36] 王倩, 鲍雪, 卢丹. 肿瘤坏死因子受体相关因子 6、核转录因子- κ B 在未足月胎膜早破合并绒毛膜羊膜炎患者外周血和胎盘组织中的表达及意义[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(9): 1729-1732.
 - [37] 朱林凤, 王久阳, 惠玉洁, 等. 母体循环血清 TLR-1、2、4、6 水平与胎膜早破及亚临床绒毛膜羊膜炎关系的研究[J]. 东南大学学报(医学版), 2021, 40(1): 33-41.
 - [38] Hensel, D., Zhang, F., Carter, E.B., Frolova, A.I., Odibo, A.O., Kelly, J.C., *et al.* (2022) Severity of Intrapartum Fever and Neonatal Outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **227**, 513.e1-513.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.05.031>
 - [39] Urushiyama, D., Suda, W., Ohnishi, E., Araki, R., Kiyoshima, C., Kurakazu, M., *et al.* (2017) Microbiome Profile of the Amniotic Fluid as a Predictive Biomarker of Perinatal Outcome. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 12171. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11699-8>
 - [40] 香钰婷, 陈锐聪, 欧宜静, 等. 未足月胎膜早破合并组织学绒毛膜羊膜炎的新型生物标志物研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2023, 39(1): 123-126.
 - [41] Stranik, J., Kacerovsky, M., Soucek, O., Kolackova, M., Musilova, I., Pliskova, L., *et al.* (2021) IgGFC-Binding Protein in Pregnancies Complicated by Spontaneous Preterm Delivery: A Retrospective Cohort Study. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 6107. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85473-2>
 - [42] Kim, S.A., Park, K.H., Lee, S.M., Kim, Y.M. and Hong, S. (2022) Inflammatory Proteins in the Amniotic Fluid, Plasma, and Cervicovaginal Fluid for the Prediction of Intra-Amniotic Infection/Inflammation and Imminent Preterm Birth in Preterm Labor. *American Journal of Perinatology*, **39**, 766-775. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1718575>
 - [43] Kacerovsky, M., Holeckova, M., Stepan, M., Gregor, M., Vescicik, P., Lesko, D., *et al.* (2022) Amniotic Fluid Glucose Level in PPROM Pregnancies: A Glance at the Old Friend. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **35**, 2247-2259. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1783232>