

未足月胎膜早破的研究进展

赵月¹, 苏日娜¹, 杨井源^{2*}

¹内蒙古民族大学赤峰临床医学院妇产科, 内蒙古 赤峰

²赤峰学院附属医院产科一病区, 内蒙古 赤峰

收稿日期: 2023年9月6日; 录用日期: 2023年10月1日; 发布日期: 2023年10月9日

摘要

未足月胎膜早破(preterm premature rupture of membranes, PPRM)是导致妊娠期早产的主要原因之一。可增加产妇及新生儿并发症的发生率。其病因尚未明确, 目前研究认为是多种因素共同作用的结果, 且无明确的手段能对其发生进行早期预测。其最主要的病因是感染。目前临床上主张依据孕周及母体和胎儿的生命体征进行个体化治疗, 个体化的针对性治疗虽有助于减少母婴并发症的发生率。但仍存在早期诊断缺乏特异性指标, 诊疗时间滞后、被动等问题。故通过对病因进行分析达到对PPROM进行早期预测, 有利于减少产妇及新生儿的并发症。通过对病因进行低成本筛查和干预, 有助于PPROM的早期防控。

关键词

未足月胎膜早破, 病因, 诊断, 处理

Research Progress in Preterm Premature Rupture of Membranes

Yue Zhao¹, Rina Su¹, Jingyuan Yang^{2*}

¹Obstetrics and Gynecology Department of Chifeng Clinical Medical College, Inner Mongolia Minzu University, Chifeng Inner Mongolia

²Ward 1, Obstetrics Department, Affiliated Hospital of Chifeng University, Chifeng Inner Mongolia

Received: Sep. 6th, 2023; accepted: Oct. 1st, 2023; published: Oct. 9th, 2023

Abstract

Preterm premature rupture of membranes is one of the main causes of premature birth during

*通讯作者。

pregnancy. It can increase the incidence of maternal and neonatal complications. The etiology is not clear, At present, many factors are considered to be the result of joint action, and there is no clear means to predict its occurrence in early stage. The main cause is infection. At present, clinical treatment is individualized according to the gestational age and vital signs of mother and fetus. Although individualized acupuncture treatment helps reduce the incidence of maternal and fetal complications. However, there are still some problems in early diagnosis, such as lack of specific indicators, delay in diagnosis and treatment, passive and so on. Therefore, it is helpful to reduce the complications of parturient and newborn by analyzing the etiology to achieve early prediction of PPROM. It is helpful to prevent and control PPROM in early stage through low-cost screening and intervention.

Keywords

Preterm Premature Rupture of Membranes, Etiology, Diagnose, Treat

Copyright © 2023 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. 引言

未足月胎膜早破指妊娠不足 37 周于临产前胎膜发生自然破裂, 是妊娠期较常见的并发症。美国妇产科医师学会(ACOG)《胎膜早破临床实践指南(2020)》根据孕周将 PPROM 分为围存活期 PPROM (妊娠小于 23~24 周), 早期 PPROM (妊娠 24~33 + 6 周), 妊娠 34~36 + 6 周的晚期 PPROM [1]。未足月胎膜早破若处理不当会导致孕妇并发早产、羊膜腔内感染、羊水过少、胎儿宫内窘迫和新生儿呼吸系统病变及新生儿感染性疾病的风险增加[2]。有研究表明 PPROM 发生后的早产率较高(48 小时内约为 30%, 7 天内约为 50%) [3], 且绒毛膜羊膜炎、新生儿窒息、新生儿感染的发生率分别为 8.70%、10.87%、70.65%, 均高于未发生胎膜早破的患者[4]。因此早期预防未足月胎膜早破, 及时给予临床干预对于减少不良妊娠结局有重要意义。

2. 诊断

目前对于未足月胎膜早破的诊断是通过临床表现及辅助检查。患者主诉多为阴道不规则流液或自觉外阴湿润, 但孕妇孕晚期增大的子宫压迫膀胱, 部分孕妇会出现漏尿的情况, 一部分高位胎膜早破患者由于漏出的羊水量少而误认为是漏尿从而延误病情。若发生胎膜早破, 置窥阴器检查, 可见宫颈口内有液体流出或有液池在阴道后穹窿处形成。正常阴道液 pH 呈酸性(4.5~5.5), 7.0~7.5 为羊水的 pH 范围, 5.5~6.6 为尿液的 pH 范围。用 PH 试纸检查, 若阴道流出液 PH \geq 6.5 时, 视为阳性。或显微镜下见流出液涂片有羊齿状结晶。根据临床症状及辅助检查结果可初步诊断胎膜早破, 但由于采集的样本可能受到尿液或阴道感染的影响, 结果可能出现假阳性。对胎膜早破更准确的诊断可通过宫颈阴道液生化检查: 包括胰岛素样生长因子结合蛋白-1 (Insulin growth factor binding protein-1, IGFBP-1)、可溶性细胞间黏附分子-1 (sICAM-1)、胎盘 α 微球蛋白-1 测定(Placental alpha microglobulin-1 protein, PAMG-1)。以上生化指标检测诊断胎膜破裂均具有较高的敏感性及特异性, 且不受精液、尿液、血液或阴道感染的影响[5] [6]。其中 IGFBP-1 是肝脏细胞和妊娠蜕膜产生的, 可在孕妇的羊水和血清中检测到, 且羊水中 IGFBP-1 的浓度可达到血清中的 100~1000 倍[7] [8]。当胎膜破裂时, 羊膜和蜕膜与绒毛膜分离, IGFBP-1 在宫颈粘液中

出现, 可用来诊断胎膜早破[9]。sICAM-1、PAMG-1 在胎膜早破患者的宫颈粘液中浓度也明显高于未发生胎膜早破者[10]。

3. 病因

未足月胎膜早破的病因尚未明确, 现有研究多认为 PPROM 的发生是多因素共同影响的结果, 主要因素包括下生殖道感染、宫腔压力增加、胎膜受力不均、创伤、胎膜本身病变等[11]。其危险因素还包括前次 PPROM 病史、宫颈管缩短、两次妊娠间隔时间小于 1 年、多胎妊娠、孕妇年龄 < 18 岁、吸烟等不良生活习惯等, 也会导致母婴并发症, 增加围产儿死亡率, 同时可直接造成 40%~50% 的早产[12]。

目前临床上认为感染与未足月胎膜早破的发生关系最为密切。研究发现, 孕妇的机体免疫力在妊娠期间会大幅降低, 孕妇体内雌、孕激素水平和 PH 也会发生很大的变化, 从而间接导致了孕妇阴道防御机制失效, 菌群失调, 阴道 PH 变化会导致阴道内寄生的微生物大量繁殖, 当累积达一定程度时, 增加生殖道感染风险[13]。胎膜有阻挡外界病原菌入侵的功能, 病原菌上行侵袭宫颈内口局部胎膜, 微生物合成大量蛋白水解酶, 胎膜细胞外基质被水解, 使胎膜的胶原纤维水平和局部弹性降低, 增加胎膜脆性, 从而诱发胎膜破裂[14]。病原菌逆行入宫腔可导致孕妇宫内感染, 引起绒毛膜羊膜炎(chorioamnionitis, CAM), 子宫内膜炎的并发症, 增加胎儿不良妊娠结局的发生率。此外, B 族链球菌等病原体进入羊膜腔内后, 通过激活免疫反应, 释放磷酸酯酶 A2、前列腺素及多种细胞因子刺激羊膜、蜕膜从而软化宫颈, 诱发子宫异常收缩。使得流产、早产的发生风险增加[15]。目前临床上并未通过早期筛查下生殖道感染预测 PPROM 的发生。仅在发生胎膜早破后或有早产倾向后才常规进行阴道分泌物的细菌筛查[16]。目前临床常用的与感染相关的检测指标有阴道分泌物细菌培养、WBC、IL、CRP。但各项炎症因子能否对未足月胎膜早破的发生进行早期预测仍不明确。除感染因素外, 有研究表明, 妊娠期糖尿病、体重指数、甲状腺疾病也会增加 PPROM 的发生率[17]。

3.1. 临床常用炎症因子

白细胞介素(interleukin, IL), 降钙素原(Procalcitonin, PCT)和 C 反应蛋白都是临床常用炎症相关因子。白细胞介素是由多种细胞产生并作用于多种细胞的一类细胞因子, 在炎症反应中发挥重要作用。Revello 等研究证明在确诊组织学绒毛膜羊膜炎的病例中白细胞介素 6、8、12 和白细胞计数显著升高, 检测羊水中白细胞介素 6 的浓度可用于诊断组织学绒毛膜羊膜炎[18]。国内也有学者认为, 白细胞介素等炎症因子在胎膜早破后的 6~8 h 内表达水平升高, 其中白细胞介素 6 和白细胞介素 1 的表达水平随破膜时间延长而升高[19]。降钙素原由甲状腺 C 细胞产生, 是一种降钙素前肽物质, 是反应全身性感染的急性炎症指标, 在有炎症反应时含量迅速增加。C 反应蛋白是一种非特异性炎症标志物, 是一种在病原体微生物入侵机体时, 由肝脏合成的用于保护身体的急性时相反应蛋白。胎膜早破发生后, 生殖道内寄生的微生物上行感染, 激活机体内的炎症通路, 诱导体内的炎症因子大量合成。这些炎症指标在组织学绒毛膜羊膜炎患者体内的浓度均明显高于非绒毛膜羊膜炎患者, 非绒毛膜羊膜炎患者外周血中的炎症因子浓度与正常孕妇水平相近[20]。提示炎症因子的检测对于胎膜早破后组织学绒毛膜羊膜炎的发生有预测作用, 炎症指标单独预测的特异性、阴性预测值均处于低水平, 联合应用各项指标使预测值增加[20]。综上所述, 联合应用炎症指标可更好地对组织学绒毛膜羊膜炎进行预测, 更好地反应机体受感染的情况。

3.2. 基质金属蛋白酶

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是由需要 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 等金属离子作为辅助因子而得名的一个大家族。近几年研究发现, 基质金属蛋白酶通过调控胎膜表面炎症因子的表达使胎膜脆性增加,

导致胎膜早破, 加速产程, 导致早产[21]。羊水中的组成成分中含有 MMP-1, 随孕周增加表达水平会逐渐升高, 在 PPRM 患者体内显著升高[22]。MMP-8 在胎膜早破患者体内的阳性率可达 94.6%, 早产产妇羊水中表达水平高于足月产, 早产胎膜早破合并感染亦会使 MMP-8 显著升高。这些研究提示 MMP-8 在羊水中的含量与胎膜早破、感染密切相关, 可用来预测未足月胎膜早破[23]。同时也有研究表明 MMP-8 浓度与新生儿不良结局密切相关, 敏感度高达 100% [24]。MMP-9 在胎膜早破患者血清中的表达水平高于正常妊娠组; 胎盘中的 IL-6、TNF- α 等细胞因子可影响其表达, 活化溶酶体酶, 导致胎膜破裂。由此可知 MMPs 在 PPRM 合并羊膜腔感染的预测中具有较高的价值。但具体机制还在进一步研究当中。

目前研究尚未计算出血清学指标能预测胎膜早破后发生绒毛膜羊膜炎的概率, 仅证明联合检测各项指标可提高预测的敏感性, 若各项炎性指标均升高提示存在感染, 可认为发生组织学绒毛膜羊膜炎的概率增加。想要做到对胎膜早破和绒毛膜羊膜炎进行早期预测, 仍需更多的临床数据分析。

4. 治疗

未足月胎膜早破严重影响母婴健康, 临床没有证据证明发生未足月胎膜早破后积极终止妊娠能避免并发症的发生和改善母婴预后[25], 因此现在临床上除胎盘早剥、胎儿宫内窘迫、临床绒毛膜羊膜炎等情况需紧急结束妊娠的患者外, 结束妊娠的方式要对母体及胎儿进行综合评估, 包括孕周大小、胎儿出生后存活率、羊水是否过少、产妇羊膜腔内感染与否、胎方位等因素。PPROM 并非严格的剖宫产指征, 因此在发生 PPRM 后无剖宫产指征时可阴道试产。患者在出现胎膜早破的情况下, 应先核对患者孕周, 明确是否为 PPRM, 从而选择合适的治疗方案。

4.1. 终止妊娠时机选择

国外研究将孕周小于 24 周的胎膜早破定义为无生机未足月胎膜早破[21], 小于 24 周发生胎膜早破患者由于胎儿生长发育不完全, 出生后存活率低, 尤其是孕周小于 22 周的未足月胎膜早破胎儿存活率仅 14.4% [26]。该孕周发生胎膜早破患者应充分评估母体及胎儿宫内情况及胎儿出生后的存活率。34 周后发生胎膜早破患者多选择在积极预防感染治疗的同时积极引产, 同时也充分考虑患者及家属意见, 做好医患沟通, 交代好期待治疗的相关风险。妊娠周数小于 34 周的胎膜早破孕妇, 如无禁忌症, 应选择期待疗法继续妊娠。期待治疗过程中应严密检测孕妇的炎症指标以排除感染[17]。小于 34 周胎膜早破患者的治疗方案主要根据孕周、母儿生命体征和家属意愿进行综合评估, 期待治疗时间过长, 母体感染的风险更大, 若母体出现严重并发症或严重感染, 应积极终止妊娠, 减少母婴并发症。胎儿肺部一般在 34 周后发育成熟, 针对孕周不足 34 周的患者, 临床上的主要治疗手段是期待治疗, 延长孕周的同时为胎儿促胎肺成熟争取时间。

4.2. 期待治疗

期待治疗主要包括抗感染治疗、促胎肺成熟和抑制宫缩。早期应用广谱抗生素, 能够有效预防宫内感染, 有利于延长孕周为胎儿促胎肺成熟治疗争取时间。患者入院后尽早完善阴道分泌物一般细菌培养, 若细菌培养结果阳性, 可针对性应用抗生素。结合超声评估胎儿宫内情况及剩余羊水量, 羊水是胎儿在子宫内生长发育的重要保障, 胎膜早破后羊水丢失, 羊水的缓冲作用减弱, 羊水过少(羊水指数 ≤ 5 cm)使宫壁包裹胎体, 脐带受压, 诱发胎儿宫内缺氧, 导致胎儿宫内窒息甚至胎死宫内[27]。有研究表明未足月胎膜早破多并发早产, 尽管积极治疗, 但仍有一半左右的患者会在破膜一周内分娩[25]。孕周末满 34 周胎儿肺发育不良, 出生后会并发新生儿呼吸窘迫, 2011 年, ACOG 糖皮质激素促胎肺成熟指南建议: <32 孕周的早产应常规应用糖皮质激素促胎肺成熟, $32\sim 33+6$ 周如果有条件可检测胎肺成熟度, 若胎肺

不成熟给予糖皮质激素促胎肺成熟，否则不用。根据国内医疗技术水平综合评估，国内多数产科专家推荐妊娠 32~33 + 6 周的未足月胎膜早破患者常规使用糖皮质激素促胎肺成熟。具体用法为每 12 小时 1 次肌肉注射 6 mg 地塞米松，共 4 次，或每 24 小时 1 次肌肉注射倍他米松 12 mg，共 2 次。对于孕周为 24~34 周之间的未足月胎膜早破患者除给予促胎肺成熟和抗感染治疗外，还应立即给予宫缩抑制剂，临床上抑制宫缩常用的是硫酸镁，硫酸镁一方面可以抑制宫缩，另一方面可起到预防脑瘫的作用[28]。抑制宫缩并不能避免早产的发生，但可为促胎肺成熟争取时间，减少新生儿 RDS 的发生，从而减少新生儿病死率和死亡率。期待治疗过程中，应密切检测母胎情况，选择合适时机和合适的终止妊娠方式终止妊娠，以期提高胎儿存活率，同时减少母儿并发症。

4.3. 绒毛膜羊膜炎的治疗

绒毛膜羊膜炎是未足月胎膜早破的严重并发症。绒毛膜羊膜炎是指绒毛膜或羊膜发生感染的病理情况。根据有无感染的临床表现，绒毛膜羊膜炎可分为临床型绒毛膜羊膜炎(clinical chorioamnionitis, CCAM)和组织学绒毛膜羊膜炎(histologic chorioamnionitis, HCAM)。临床型绒毛膜羊膜炎可通过母体和胎儿的临床表现进行诊断，主要表现为母体体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 、阴道分泌物有异味、母体心率 ≥ 100 次/分或胎心率 ≥ 160 次/分，子宫体呈激惹状态、母体外周血白细胞计数 $\geq 15 \times 10^9/\text{L}$ ，其中母体体温持续高热是最重要的体征，母体体温升高伴其后任意一种体征都可诊断临床型绒毛膜羊膜炎。组织学绒毛膜羊膜炎缺乏典型的临床表现，分娩前诊断可通过对羊水和脐血进行检验，由于穿刺抽取羊水和脐血是有创操作，且需专业技术人员操作，大部分地区医疗水平有限无法开展此项操作，且反复宫腔操作也会增加感染的风险[29]，患者及家属接受程度差。产后通过胎盘的病理学检查是进行组织学绒毛膜羊膜炎的诊断的金标准，但诊断结果有滞后性，使得组织学绒毛膜羊膜炎患者不能得到早期的诊断和治疗。

临床绒毛膜羊膜炎的临床表现出现较晚，临床上多表现为组织学绒毛膜羊膜炎，据报道组织学绒毛膜羊膜炎的发生率是临床型绒毛膜羊膜炎的 2~3 倍[30]。李婷婷等研究表明其与胎膜早破关系密切[31]，互相影响，胎膜早破后感染机会增加会诱发绒毛膜羊膜炎，组织学绒毛膜羊膜炎会增加胎膜早破的发生概率。在一定程度上影响妊娠结局，对母婴安全造成威胁[32]。组织学绒毛膜羊膜炎无典型的临床症状，导致慢性炎症长期存在，使的胎儿宫内窘迫和胎死宫内的发生率增加。慢性炎症浸润胎盘会导致胎盘与宫腔粘连，分娩时胎盘不能完整娩出，增加了胎盘残留和产褥期感染的概率，也增加了胎盘植入和剖宫产率。慢性炎症长期存在也会对新生儿造成影响，目前，关于组织学绒毛膜羊膜炎对于新生儿的影响的观点各不相同，其中大多数认为与新生儿黄疸、新生儿感染有关[33]，同时也会影响新生儿的体质量。

近年来研究是否能够通过血清标志物的变化预测胎膜早破伴绒毛膜羊膜炎的热度逐年升高，如白细胞介素[34]、降钙素原、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF) [35]、基质金属蛋白酶等。但由于各地医疗水平不同，很多地区检验技术水平有限，而且很多血清学指标都不是产科检查中的常规检查项目，收集的数据有限，对绒毛膜羊膜炎的早期预测仍需进一步研究。

绒毛膜羊膜炎可导致严重的不良妊娠结局，一经确诊，在抗生素抗感染的同时尽快终止妊娠。已经证实使用抗生素后的分娩时间长短不会影响新生儿愈后，如无其他阴道分娩禁忌症，可选择阴道分娩，不需要剖宫产缩短分娩时间[36]。现临床公认的治疗方案是静脉联合应用氨苄西林和庆大霉素，直到分娩，可同时辅以退热治疗，可降低胎儿及新生儿的发病率[24]。

4.4. 羊膜腔封闭治疗

未足月胎膜早破患者胎膜破损可自然闭合的概率仅有 7.7%~9.7%，而 60%~80%的孕妇会在 7 天内分娩[37]。羊膜腔封闭术在一定程度上改善了围产结局，主要是使用生物耦合剂将胎膜破口封闭，可有效

延长孕周,减少宫内感染的发生。目前可用羊膜补片、胶原蛋白、生物蛋白胶、氰基丙烯酸酯等作为封闭材料。对比各种材料的生物毒性,考虑,生物蛋白胶的毒性相对较低,是较为安全的封闭材料[38]。也有研究指出血小板及冷沉淀物可能是更好的封闭材料[39]。但羊膜腔封闭技术还不成熟,还面临很多难题,例如:胎膜破裂口定位困难,尤其是高位破膜、宫腔操作或腹腔操作可加重感染风险、封闭材料作为外源性物质可能导致机体过敏等风险。目前国际上也无同意的羊膜腔封闭疗法的适应症,且费用高,操作复杂,患者预后也无法预测,在国内还鲜有病例报道,暂时还无法广泛应用[40]。

5. 总结

未足月胎膜早破易导致宫内感染,给母儿妊娠结局带来不良影响,所以对宫内感染做早期诊断,选择合适的分娩时机可改善母儿不良妊娠结局。PPROM 的病因不明,临床也无可靠的手段可准确预测 PPROM 的发生和发展。近几年学者更倾向于通过检测成本较低、样本易于获取的炎症因子如:WBC、CRP、PLR 等联合应用,用于预测胎膜早破的发生。想找到 PPROM 及相关新生儿并发症的早期预测指标,为临床诊断提供依据,仍需要大量的临床数据验证。现临床上对于胎膜早破仍以预防为主,做好备孕、定期产检、重视生殖道感染的筛查、合理补充维生素、对有高危因素孕妇加强管理。

参考文献

- [1] 冉雨鑫,尹楠林,漆洪波. ACOG《胎膜早破临床实践指南(2020)》解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(8): 736-739.
- [2] 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>
- [3] 刘騷遥,漆洪波. 《2022 年加拿大妇产科医师协会“未足月胎膜早破的诊断与管理”指南》解读[J]. 实用妇产科杂志, 2023, 39(2): 108-112.
- [4] 曾华华,章盈,郭三英. 未足月胎膜早破的影响因素及妊娠结局分析[J]. 中外医疗, 2023, 42(15): 53-56+61. <https://doi.org/10.16662/j.cnki.1674-0742.2023.15.053>
- [5] Thumm, B., Walsh, G. and Heyborne, K.D. (2020) Diagnosis of Rupture of Membranes: AmniSure, Clinical Assessment, and the Food and Drug Administration Warning. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, **2**, Article ID: 100200. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100200>
- [6] Schmitz, T., Sentilhes, L., Lortie, E., 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>
- [7] 马锦琪,倪一青,高涛,等. 脱磷酸化胰岛素样生长因子结合蛋白-1 检测诊断未足月胎膜早破的效果[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(14): 3328-3330.
- [8] Giovanni, S., Sara, P., Astrid, P., et al. (2019) Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-1 Predicts Preterm Premature Rupture of Membranes in Twin Pregnancies. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **300**, 583-587. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05214-9>
- [9] Bittar, R.E., Da Fonseca, E.B., De Carvalho, M.H.B., et al. (2007) Predicting Preterm Delivery in Asymptomatic Patients with Prior Preterm Delivery by Measurement of Cervical Length and Phosphorylated Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein-1. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, **29**, 562-567. <https://doi.org/10.1002/uog.3989>
- [10] Tchirikov, M., Schlabritz-Loutsevitch, N., Maher, J., et al. (2018) Mid-Trimester Preterm Premature Rupture of Membranes (PPROM): Etiology, Diagnosis, Classification, International Recommendations of Treatment Options and Outcome. *Journal of Perinatal Medicine*, **46**, 465-488. <https://doi.org/10.1515/jpm-2017-0027>
- [11] 吴春斌. PCT、IL-6 和 CRP 联合检测预测未足月胎膜早破患者新生儿早发性败血症的临床意义[J]. 四川生理科学杂志, 2022, 44(1): 117-119, 144.
- [12] 朱玲,贺海斌. 未足月胎膜早破的病因及妊娠结局分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2019, 30(2): 227-233.
- [13] 林佩飞,张芳义,林雪峰,等. PCT、CRP、IL-6 联合检测对提高早期胎膜早破绒毛膜羊膜炎诊断价值的影响[J]. 中国性科学, 2020, 29(5): 35-39.

- [14] Hackenhaar, A.A., Albernaz, E.P. and Fonseca, T. (2014) Preterm Premature Rupture of the Fetal Membranes: Association with Sociodemographic Factors and Maternal Genitourinary Infections. *Jornal de Pediatria*, **90**, 197-202. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2013.08.003>
- [15] Yeates, A.J., McSorley, E.M., Mulhern, M.S., et al. (2020) Associations between Maternal Inflammation during Pregnancy and Infant Birth Outcomes in the Seychelles Child Development Study. *Journal of Reproductive Immunology*, **137**, Article ID: 102623. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2019.102623>
- [16] 薛凤霞, 韩姘, 王辰. 妊娠期生殖道感染面临的问题与挑战[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(10): 985-991.
- [17] Assefa, N.E., Berhe, H., Girma, F., et al. (2018) Risk Factors of Premature Rupture of Membranes in Public Hospitals at Mekele City, Tigray, a Case Control Study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, **18**, Article No. 386. <https://doi.org/10.1186/s12884-018-2016-6>
- [18] Revello, R., Alcaide, M.J., Abehsera, D., et al. (2018) Prediction of Chorioamnionitis in Cases of Intraamniotic Infection by Ureaplasma Urealyticum in Women with Very Preterm Premature Rupture of Membranes or Preterm Labour. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **31**, 1839-1844. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1330407>
- [19] 白艳艳, 胡明英, 张建军, 等. 血清 IL-18、G-CSF 的测定在胎膜早破中的临床意义[J]. 辽宁医学院学报, 2014, 35(1): 54-56.
- [20] 王玲, 陈婉辉, 崔萍丽. 血清降钙素原、白介素-6、C-反应蛋白与宫颈分泌物涂片联合检测在未足月胎膜早破绒毛膜羊膜炎诊断中的应用价值分析[J]. 中国妇幼卫生杂志, 2019, 10(6): 46-49. <https://doi.org/10.19757/j.cnki.issn1674-7763.2019.06.009>
- [21] 张晓佳, 王钰莹, 金贞爱. 未足月胎膜早破与 MMPs 基因多态性相关性研究进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(2): 149-153+168.
- [22] Maymon, E., Romero, R., Pacora, P., et al. (2000) Evidence for the Participation of Interstitial Collagenase (Matrix Metalloproteinase 1) in Preterm Premature Rupture of Membranes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **183**, 914-920. <https://doi.org/10.1067/mob.2000.108879>
- [23] Maymon, E., Romero, R., Pacora, P., et al. (2000) Human Neutrophil Collagenase (Matrix Metalloproteinase 8) in Parturition, Premature Rupture of the Membranes, and Intrauterine Infection. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **183**, 94-99. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(00\)99072-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(00)99072-0)
- [24] Dorfeuille, N., Morin, V., Tetu, A., et al. (2016) Vaginal Fluid Inflammatory Biomarkers and the Risk of Adverse Neonatal Outcomes in Women with PPRM. *American Journal of Perinatology*, **33**, 1003-1007. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1582130>
- [25] American College of Obstetricians and Gynecologists (2016) Practice Bulletins No. 172: Premature Rupture of Membranes. *Obstetrics & Gynecology*, **128**, e165-e177. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001712>
- [26] Van der Marel, I., de Jonge, R., Duvekot, J., et al. (2016) Maternal and Neonatal Outcomes of Preterm Premature Rupture of Membranes before Viability. *Klinische Pädiatrie*, **228**, 69-76. <https://doi.org/10.1055/s-0041-111174>
- [27] Gibson, K.S. and Brackney, K. (2020) Perivable Premature Rupture of Membranes. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, **47**, 633-651. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2020.08.007>
- [28] Wolf, H.T., Huusom, L.D., Henriksen, T.B., et al. (2020) Magnesium Sulphate for Fetal Neuroprotection at Imminent Risk for Preterm Delivery: A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *BJOG*, **127**, 1180-1188. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16238>
- [29] Le Ray, I., Mace, G., Sediki, M., et al. (2015) Changes in Maternal Blood Inflammatory Markers as a Predictor of Chorioamnionitis: A Prospective Multicenter Study. *American Journal of Reproductive Immunology*, **73**, 79-90. <https://doi.org/10.1111/aji.12323>
- [30] Edwards, R.K. and Duff, P. (2003) Single Additional Dose Postpartum Therapy for Women with Chorioamnionitis. *Obstetrics & Gynecology*, **102**, 957-961. <https://doi.org/10.1097/00006250-200311000-00014>
- [31] 李婷婷, 黄为民. 未足月胎膜早破时间与组织学绒毛膜羊膜炎的相关性[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(11): 1831-1833.
- [32] 阎庆江, 吴进. 妊娠晚期亚临床绒毛膜羊膜炎与胎儿宫内窘迫和妊娠结局的关系[J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(23): 112-113.
- [33] 何远敏, 肖云山, 郭孝君, 等. 未足月胎膜早破合并组织型绒毛膜羊膜炎的危险因素及预测模型的建立[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(10): 971-975.
- [34] 曾文娟, 黄启涛, 王海臻, 等. 血清淀粉样蛋白 A 与未足月胎膜早破并发亚临床绒毛膜羊膜炎的关系研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(4): 414-417.
- [35] Dulay, A.T., Buhimschi, I.A., Zhao, G., et al. (2015) Compartmentalization of Acute Phase Reactants Interleukin-6, C-Reactive Protein and Procalcitonin as Biomarkers of Intra-Amniotic Infection and Chorioamnionitis. *Cytokine*, **76**,

236-243. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.04.014>

- [36] 石丹勤, 张华. 绒毛膜羊膜炎研究现状[J]. 黑龙江医学, 2020, 44(9): 1316-1318.
- [37] Mathews, T.J., *et al.* (2015) Infant Mortality Statistics from the 2013 Period Linked Birth/Infant Death Data Set. *National Vital Statistics Reports*, **64**, 1-30.
- [38] Papadopoulos, N.A., Kyriakidis, D.I., Schillinger, U., *et al.* (2010) Successful Anatomic Repair of Fetoscopic Access Sites in the Mid-Gestational Rabbit Model Using Amnion Cell Engineering. *In Vivo*, **24**, 745-750.
- [39] Bilic, G., Brubaker, C., Messersmith, P.B., *et al.* (2010) Injectable Candidate Sealants for Fetal Membrane Repair: Bonding and Toxicity *in Vitro*. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **202**, 85.e1-85.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.07.051>
- [40] 杨雪梅, 尚丽新. 未足月胎膜早破研究进展[J]. 武警医学, 2018, 29(6): 642-646.