

宫内感染控制不良致胎膜早破后引产一例 并文献复习

王文昊¹, 陶红²

¹青岛大学医学部, 山东 青岛

²青岛市立医院东院产科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年1月7日; 录用日期: 2024年2月1日; 发布日期: 2024年2月8日

摘要

宫内感染指妊娠期妇女受到病原体侵入而导致的宫腔内胎儿感染。作为妊娠期的急性炎症反应性疾病, 会导致流产、早产、胎儿畸形等较为严重的不良预后, 严重影响母婴安全。近期市立医院收治一名孕中期合并宫内感染孕妇, 经长时间积极治疗后感染难以控制继发胎膜早破, 最终以中孕引产的不良结局告终。本篇将结合该案例及相关国内外文献, 探讨其发病机制及诊治要点等, 对临床工作具有一定的指导意义。

关键词

宫内感染, 妊娠, 并发症, 病例报告

Poor Control of Intrauterine Infection Leading to Premature Rupture of Membranes and Induced Abortion: A Case Report and Literature Review

Wenhao Wang¹, Hong Tao²

¹Medical Department, Qingdao University, Qingdao Shandong

²Obstetrical Department of East Qingdao Municipal Hospital, Qingdao Shandong

Received: Jan. 7th, 2024; accepted: Feb. 1st, 2024; published: Feb. 8th, 2024

Abstract

Intrauterine infection refers to the infection of the fetus in the uterine cavity caused by the inva-

sion of pathogens in pregnant women. As an acute inflammatory disease during pregnancy, it can lead to severe adverse outcomes such as miscarriage, premature birth, fetal malformations, and seriously affect the safety of mother and baby. Recently, a pregnant woman with intrauterine infection during middle pregnancy was admitted to the East Qingdao Municipal Hospital. After a long period of active treatment, the infection was difficult to control and the secondary premature rupture of the membranes ended in an adverse outcome of induced labor during middle pregnancy. This article will combine the case and relevant domestic and foreign literature to explore its pathogenesis and key points of diagnosis and treatment, which has certain guiding significance for clinical work.

Keywords

Intrauterine Infection, Pregnancy, Complication, Case Report

Copyright © 2024 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. 前言

宫内感染(Intrauterine infection)是病原体通过生殖道逆行感染、母体血液通过胎盘垂直传播等多种途径感染胎盘、胎膜、羊膜腔甚至胎儿的一类疾病,发病率根据地区医疗水平差异约在 3%~10%之间[1],其导致胎儿流产、早产、新生儿出现呼吸窘迫综合征[2]等风险,对母体亦有产褥期感染、败血症等风险,危及生命,且一部分患者为亚临床感染。该疾病常导致不良妊娠预后,其诊断及治疗是产科临床工作者面临的难点之一,因部分患者不伴有发热等明显的临床特征,临床上常常通过实验室检测发现疾病,且有患者难以通过抗生素治疗控制病情发展。

2. 病例资料

患者女,31岁,已婚,因“停经14周,阴道出血1小时”于2023年9月1日入院。患者入院前1小时前出现阴道流血,量较少,鲜红色,伴下腹隐痛,门诊验血常规提示白细胞计数 $29.90 \times 10^9/L$,中性粒细胞计数 $26.29 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分率 87.90%,红细胞 $3.87 \times 10^{12}/L$,血红蛋白 124.00 g/L,血小板计数 $256.00 \times 10^9/L$,C反应蛋白 8.21 mg/L。患者12周建档筛查大致正常,孕早期超声筛查NT数值未见明显异常。患者平素身体健康,13岁初潮,G1P0,末次月经:2023年5月26日。查体:T:36.7°C,P:105次/分,R:23次/分,BP:120/70 mmHg,精神好,双肺呼吸音清,未闻及干湿性啰音,胎心140次/分,无宫缩,会阴见新鲜血迹,未内诊。患者入院后查降钙素原阴性,予以地屈孕酮10 mg口服每日两次保胎治疗。患者白细胞明显增高,经验应用抗生素头孢曲松抗炎预防感染治疗。患者治疗2天后复查血常规提示白细胞 $28.20 \times 10^9/L$,较前无明显好转,患者每日下午低热,体温37.3°C~38°C,阴道无明显流血,无下腹痛,余无明显不适。予以查血培养,阴道分泌物培养,白细胞分类,呼吸道病原体、ANA谱、抗磷脂抗体测定等均未发现明显异常,考虑宫内感染可能性高,将抗生素更换哌拉西林他唑巴坦钠4.5 g静滴每6小时一次,同时继续地屈孕酮口服保胎。持续治疗6天后患者仍有午后低热表现,复查血常规血象无明显降低,请ICU、药学部等相关科室会诊,考虑患者目前抗菌素应用强度及抗菌谱覆盖全面且足量应用,可继续应用该抗生素,暂不更换,同时继续积极寻找微生物感染证据。住院12天后患者复查血象仍较高,建议继续抗炎治疗,同时告知患者有感染难以控制、保胎失败风险,患者

及家属要求出院, 嘱院外检测体温等生命体征, 定期于门诊复查血常规, 不适随诊。

9-23 患者入院再次入院, 2+小时前自觉阴道流出液体, 色清, 伴不规则宫缩, 无阴道流血。住院后行超声检测提示羊水深度 0.39 (超声图像见下图 1), PH 试纸测得阴道流出液体 PH 值大于 7, 诊断为胎膜早破、羊水过少。入院后血常规白细胞计数 $19.60 \times 10^9/L$, 考虑患者现孕 17 + 1 周, 血象高, 向孕妇及家属讲明随时有感染、发热、感染性休克的风险, 建议尽早终止妊娠, 胎儿孕周过小, 不能存活, 孕妇家属表示知情理解。予以催产素静滴、米非司酮 + 米索前列醇引产, 并于 09-24 行清宫术清除胎膜残留。术后复查白细胞计数 $8.98 \times 10^9/L$, C 反应蛋白 7.18 mg/L, 刮宫病理提示绒毛组织及蜕膜组织胎膜化脓性炎症伴大片坏死。患者术后恢复良好, 白细胞计数降低至 $8.98 \times 10^9/L$, 中性粒细胞计数降至 $6.27 \times 10^9/L$, 于 9-27 日出院。随访至今, 患者院外无发热等其他不适。本文引用该病例已取得患者本人同意。



Figure 1. Fetal ultrasound screening on September 23rd

图 1. 2023-9-23 胎儿多普勒超声

3. 病例讨论

3.1. 发病机制

从妊娠生理学角度上来说, 由于受精卵包含父体基因, 其种植在母体子宫里, 母体需对外源性抗原 - 半同种胎儿移植物耐受, 必须要求母体排斥异物细胞能力降下来, 胚胎才能在宫内存活, 所以妊娠期女性机体的免疫力有所下降。同时血液中免疫球蛋白水平改变, 加之多形核白细胞的趋化性和黏附性自妊娠中期受到抑制, 亦可能伴有细胞免疫功能等的改变, 使得母体受到多重感染性疾病侵袭的概率升高, 造成了宫内感染[3] [4]。

从母体免疫角度来说, 绒毛膜羊膜炎被一些学者认为是病原微生物侵入羊膜腔后, 机体启动的一系列的炎症反应。微生物侵入宫内环境导致产生大量炎症因子和趋化因子, 中性粒细胞及单核细胞[5]在趋化作用下从蜕膜血管逐渐迁移至绒毛膜及羊膜, 发生炎症反应, 导致患者胎膜成熟障碍, 且胎膜张力及稳定性差, 最终诱发胎膜早破及早产。行统计分析提示这种病变在受捐赠的异体卵子受精的妊娠中[6], 对患者羊水进行的培养证实了中性粒细胞及单核细胞是这个过程的主要参与者。自然分娩过程仍需要炎症反应, 炎症细胞迁移至子宫肌层、宫颈、绒毛膜羊膜和羊膜腔内, 其中白细胞在宫颈基质层累积, 通过释放蛋白水解酶来溶解细胞外基质促进宫颈成熟, 进而导致宫颈扩张, 胎儿分娩[7]。子宫肌层、胎膜和子宫颈炎症。

脐带炎包括脐带炎、脐静脉炎和脐动脉炎, 其被认为是宫内感染较为极端的一种: 病原微生物侵入羊膜腔所引起的炎症反应侵及了脐带[8]。脐带炎的炎症反应发生机制与绒毛膜羊膜炎类似, 脐血管中的

炎症细胞在趋化因子作用下逐渐迁移并聚集至血管外, 导致脐带炎。在该炎症反应的初始阶段, 脐带表面呈多焦点式病灶, 各点病灶逐渐扩散并相互融合, 最终导致炎症侵及整条脐带。炎症反应常首先侵犯脐静脉, 再逐渐侵及脐动脉。脐动脉炎较其他宫内感染炎症反应类型来说较为严重[9], 表现为存在持续的或毒性较强的羊水感染, 导致胎儿炎症反应综合征或胎儿败血症的发生。

临床上可将宫内感染可分为四个阶段[10], I期: 阴道或者宫颈的菌落改变或出现致病菌, 临床表现为阴道炎; II期: 病原微生物进入羊膜腔, 定植在蜕膜; III期: 病原微生物可能定植在绒毛膜和羊膜; IV期: 病原微生物可以通过完整的羊膜, 进入羊膜腔, 进入胎儿体内。当母体发生程度较重的宫内感染时, 病原微生物进入胎儿体内, 其免疫系统被激活, 释放出大量炎症因子所导致的亚临床状态, 被称为胎儿炎症反应综合征[11]。在IV期宫内感染过程中, 各种病原微生物可通过宫内环境侵袭胎儿的呼吸道、消化道、泌尿生殖道、耳、眼等途径进入胎儿体内。首先促使出现局部炎症反应, 炎症细胞分泌促炎因子, 可以调节局部抗原反应与刺激急性炎症反应。此时炎症反应和抗炎反应互相制衡, 在胎儿体内仅表现为局部炎症。当因胎儿自身免疫因素或因外部因素炎症反应与抗炎反应之间的平衡被打破, 炎症细胞分泌的各种炎症因子的相互作用导致促炎介质不断增加, 形成瀑布样的炎症级联反应[12], 其反应不断扩大, 出现过度的炎症反应, 从而引起广泛性组织细胞损伤 - 胎儿全身的炎症反应。胎儿炎症反应综合征是胎儿免疫系统过度激活, 导致炎症介质、细胞因子的大量释放, 多种炎症介质细胞因子直接或间接激活胎儿凝血系统, 导致凝血机制异常, 有多个脏器参与的全身性炎症反应。最终诱发早产、新生儿窒息、心脏及大脑损伤、肺发育不良、胎儿宫内生长受限、畸形等多种新生儿疾病的发生[13]。

3.2. 病原体种类及诊疗方案

来源于外界或母体自身的病原体有多种途径到达宫内环境, 造成宫内感染: 1) 经阴道上行性感染; 2) 母体血液中的病原体经胎盘血液传播感染; 3) 经输卵管逆植入感染; 4) 妊娠期在宫腔内行有创操作时, 如羊膜腔穿刺、经皮脐带血取样等手术带来的机会性感染[14]。研究表示[15], 一些呼吸道病原体也可通过母体垂直传播感染胎儿, 但机制仍然有待探究。经阴道上行感染是临床上最常见的感染途径。妊娠期妇女的下生殖道均定居有多种正常菌群, 并以乳酸杆菌为主。因此正常菌群、宿主和外界环境之间形成一个动态平衡。当机体受到内源性或外源性因素影响时, 该动态平衡被打破, 继而发生宫内感染。经阴道上行感染的病原体中细菌和支原体最为常见, 包括脲原体、人支原体、葡萄球菌、B族链球菌、大肠杆菌、无乳链球菌、李斯特菌、梭形杆菌、纤毛菌等[16]。各种病毒(如巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、乙肝病毒等)及梅毒螺旋体、弓形虫、疟原虫等常常通过母体血液垂直传播的方式感染胎儿[17][18][19], 近年来世界范围肆虐的新型冠状病毒也会通过母体影响胎儿宫内发育[20], 因其传播范围广、传播速度快而导致一些胎儿早产或转入儿科监护室治疗[21]。除此以外, 临床研究发现亦有少量的孕妇有发热、胎心加速及不能用其他合并疾病解释的外周血白细胞异常增高, 但行病原体检测提示未见微生物的感染[22]。结合微生物培养和病原体DNA检测, 其中很大比例有羊膜内炎症证据的早产婴儿没有明显感染。当细菌定位于胎膜而未进入羊水时, 可能被误通过细菌培养等归为无菌炎症, 此外, 高迁移率蛋白1、热休克蛋白、细胞外基质蛋白、无细胞DNA等细胞内外的分子驱动因素可以激活炎症反应[23], 促使母亲机体在未受到病原体感染的情况下发生炎症反应。

当满足以下情况中的首条及任意两项之时, 即可诊断为宫内感染: 1) 体温升高(体温 $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$); 2) 脉率增快(≥ 100 次/min); 3) 胎心率增快 (≥ 160 次/min); 4) 宫底有压痛; 5) 阴道分泌物有异味; 6) 外周静脉血白细胞数异常升高($\geq 15 \times 10^9/\text{L}$) [24]。但需注意鉴别如应用地塞米松等糖皮质激素导致白细胞升高、胎儿宫内窘迫导致胎心率增快等情况, 亦需与患者其他身体部位的局部炎症反应引起的发热或白细胞计数升高相鉴别。诊断的金标准为胎盘病理检查, 根据中性粒细胞浸润深度进行病理分级。临床

上遇到可疑感染的患者时,常应用光谱抗生药的同时行病原学检查+药敏试验明确病原体,使用敏感的抗生素对该病原体针对性用药。现阶段病原学检查主要依靠羊水培养和绒毛膜羊膜培养,但因羊膜腔穿刺检查对胎儿有一定风险,且培养时间一般需3~5天及以上,不利于早期诊断并指导临床用药,故现阶段常于初诊宫内感染时经验性应用抗生素。临床常静脉应用广谱的头孢类抗生素作为经验性用药的首选,其抗菌谱较广,而克林霉素、甲硝唑可以有效抗厌氧菌感染,故联合应用头孢曲松、克拉霉素和甲硝唑,可覆盖绒毛膜羊膜炎中常见的微生物,是现阶段较为完善的抗生素应用方法。拟行剖宫产分娩的患者术前用消毒液清洗阴道,目的是降低子宫内感染以及术后伤口感染的风险[25]。脲原体是宫内感染常见的病原体之一,大环内酯类抗生素是针对该类病原体较好的选择,临床上较常用阿奇霉素[26]。近期有研究者发现索利霉素:其具有口服生物活性,且无生殖毒性或胎儿致畸性,针对受支原体入侵的宫内感染具有较好的治疗效果[27]。

3.3. 总结与反思

综上所述,宫内感染作为妊娠并发症,对于母体及胎儿均有严重危害,有导致胎儿多器官功能受损甚至畸形的风险[28][29],常常导致不良妊娠结局,对家庭及社会都造成了一定程度的精神及经济负担。临床上对于该疾病的早发现、早治疗往往是控制感染、保障母婴安全的重点。该疾病的临床表现缺乏一定的特异性,很大程度上依靠实验室诊断,且有一部分患者为亚临床感染,更难以达到早发现、早治疗的目的。本例患者以“阴道流血”为主诉入院,未诉其余不适及发热情况,入院后监测生命体征提示患者低热,查血结果示外周血白细胞异常升高,引产后刮宫病理提示化脓性炎症伴大片坏死。其使用三代头孢菌素及哌拉西林钠均控制效果不佳,最终导致胎膜早破、羊水过少而引产的结局。回顾病史可见较先兆流产、胎膜早破等其他妊娠期并发症来说,以发热为主要表现的感染性疾病容易受到一些患者的忽视,可能会导致其错误判断病情,自行物理降温、口服药物治疗等,从而贻误就诊时间。因妊娠过程中常会引起全身范围的轻微炎症反应,伴随妊娠周数增多,氧化应激水平逐渐上升,故外周血白细胞含量缓慢升高[30]。患者平日产检血常规容易忽视升高的白细胞;亦有一部分妊娠期妇女未能行规律、全面的产检,难以及时发现血象的变化。这些都是临床诊治宫内感染面临的难点。

现阶段为及时、有效的控制宫内感染,可针对白细胞异常升高的患者行更加系统的检查。有学者发现相当一部分患有绒毛膜羊膜炎孕妇羊水中白介素6(interleukin-6, IL-6)值明显升高,且目前临床上研究最多的羊水中的生物标志物:白介素6是炎症相关早产的有效预测指标[31],炎症反应波及脐动脉与仅波及脐静脉相比,脐带血浆白介素6的浓度明显增高,新生儿并发症明显增多,且胎儿血浆白介素6浓度与脐带炎的严重程度呈正相关。虽然羊水白介素6检测能提示宫内感染及严重程度,但行羊水检测为有创操作。有学者提出也可通过血清降钙素原(procalcitonin, PCT)的上升提示早期宫内感染的可能性[32]。除此之外笔者认为临床工作者还可以通过以下方式预防宫内感染:1)进行相关宣教,引导孕妇按时、规范产检。2)应提倡优生优育,完善婚前孕前检查,如乙肝患者需按规注射免疫球蛋白等,防止母婴垂直传播。3)宣教患者在孕早期及孕晚期避免性生活,院内尽量减少阴道检查等经阴操作,避免病原体经阴道上行感染。4)协助营养科医生指导孕妇进行营养摄入,同时纠正贫血等其他慢性疾病,保持良好的抵抗力。

通过统计数据显示,我国宫内感染发病率相对于世界水平来说较低[33],有我国奉行优生优育政策,为广大妊娠期妇女提供较为完善的孕期医疗指导的因素加持,也与部分孕妇卫生意识淡漠、不规律产检导致检出率下降有关。对于医务工作者来说,防治宫内感染最重要的是抓住黄金时间于感染初期进行规范诊治,避免其对母婴造成伤害。同时还加强相关卫生宣教工作,从源头上减少病患数量,保障母婴生命安全。

参考文献

- [1] 韩娟, 倪俊, 周虹. 53例宫内感染病例的临床分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2018, 19(3): 245-246. <https://doi.org/10.13390/j.issn.1672-1861.2018.03.019>
- [2] 尹金明, 蓝裕英, 陈光明, 等. 宫内感染对新生儿呼吸窘迫综合征影响研究[J]. 临床军医杂志, 2017, 45(7): 691-693. <https://doi.org/10.16680/J.1671-3826.2017.07.11>
- [3] Ouchi, N., Takeshita, T., Kasano, S., et al. (2022) Maternal Cell Contamination in Embryonic Chromosome Analysis of Missed Abortions. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, **48**, 1641-1647. <https://doi.org/10.1111/jog.15249>
- [4] 林建华, 沈瑶. 宫内感染发病机制研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2009, 25(11): 869-872.
- [5] Martinez-Varea, A., Romero, R., Xu, Y., et al. (2017) Clinical Chorioamnionitis at Term VII: The Amniotic Fluid Cellular Immune Response. *Journal of Perinatal Medicine*, **45**, 523-538. <https://doi.org/10.1515/jpm-2016-0225>
- [6] Kim, C.J., Romero, R., Chaemsathong, P. and Kim, J.S. (2015) Chronic Inflammation of the Placenta: Definition, Classification, Pathogenesis, and Clinical Significance. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **213**, S53-S69. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.041>
- [7] Norman, J.E., Bollapragada, S., Yuan, M. and Nelson, S.M. (2007) Inflammatory Pathways in the Mechanism of Parturition. *BMC Pregnancy Childbirth*, **7**, Article No. S7. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-7-S1-S7>
- [8] Kim, C.J., Yoon, B.H., Kim, M., Park, J.O., Cho, S.Y. and Chi, J.G. (2001) Histo-Topographic Distribution of Acute Inflammation of the Human Umbilical Cord. *Pathology International*, **51**, 861-865. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1827.2001.01284.x>
- [9] Prince, A.L., Ma, J., Kannan, P.S., et al. (2016) The Placental Membrane Microbiome Is Altered among Subjects with Spontaneous Preterm Birth with and without Chorioamnionitis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **214**, 627.E1-627.E16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.01.193>
- [10] Romero, R., Chaiworapongsa, T. and Espinoza, J. (2003) Micronutrients and Intrauterine Infection, Preterm Birth and the Fetal Inflammatory Response Syndrome. *The Journal of Nutrition*, **133**, 1668S-1673S. <https://doi.org/10.1093/jn/133.5.1668S>
- [11] 李文斌, 常立文. 胎儿炎症反应综合征与新生儿疾病[J]. 临床儿科杂志, 2013, 31(9): 801-804.
- [12] Kim, C.J., Romero, R., Chaemsathong, P., Chaiyasit, N., Yoon, B.H. and Kim, Y.M. (2015) Acute Chorioamnionitis and Funisitis: Definition, Pathologic Features, and Clinical Significance. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **213**, S29-S52. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.040>
- [13] Lu, H.Y., Zhang, Q., Wang, Q.X. and Lu, J.Y. (2016) Contribution of Histologic Chorioamnionitis and Fetal Inflammatory Response Syndrome to Increased Risk of Brain Injury in Infants with Preterm Premature Rupture of Membranes. *Pediatric Neurology*, **61**, 94-98.E1. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.05.001>
- [14] Romero, R., et al. (2021) Clinical Chorioamnionitis at Term X: Microbiology, Clinical Signs, Placental Pathology, and Neonatal Bacteremia—Implications for Clinical Care. *Journal of Perinatal Medicine*, **49**, 275-298.
- [15] Trinh, I.V., Desai, S.P., Ley, S.H., et al. (2023) Prenatal Infection by Respiratory Viruses Is Associated with Immuno-Inflammatory Responses in the Fetus. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1164/rccm.202308-1461OC>
- [16] Paramel Jayaprakash, T., Wagner, E.C., Van Schalkwyk, J., et al. (2016) High Diversity and Variability in the Vaginal Microbiome in Women following Preterm Premature Rupture of Membranes (PPROM): A Prospective Cohort Study. *PLOS ONE*, **11**, e0166794. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166794>
- [17] Zhou, Y.P., Li, P., Zhang, Y., et al. (2023) A Case of Congenital Human Cytomegalovirus Infection with Placental and Pulmonary Calcification Despite Presence of Intrauterine IgG. *Journal of Medical Virology*, **95**, e29327. <https://doi.org/10.1002/jmv.29327>
- [18] Davis, N.L., King, C.C. and Kourtis, A.P. (2017) Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. *Birth Defects Research*, **109**, 336-346. <https://doi.org/10.1002/bdra.23601>
- [19] Inci, A., Sohel, M.H., Babür, C., et al. (2023) An Overview of One Health Concept Focusing On Toxoplasmosis. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, **47**, 256-274. <https://doi.org/10.4274/tpd.galenos.2023.38039>
- [20] Pugni, L., Crippa, B.L., Raimondi, F., et al. (2023) SARS-CoV-2 Perinatal Transmission and Neonatal Outcomes across Four Different Waves of COVID-19 Pandemic: A Nationwide Prospective Cohort Study from the Italian Society of Neonatology. *International Journal of Infectious Diseases*, **140**, 17-24. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2023.12.011>
- [21] Celik, I.H., Tanacan, A. and Canpolat, F.E. (2023) Neonatal Outcomes of Maternal Prenatal Coronavirus Infection. *Pediatric Research*, **95**, 445-455. <https://doi.org/10.1038/s41390-023-02950-2>

- [22] Menon, R., Bonney, E.A., Condon, J., Mesiano, S. and Taylor, R.N. (2016) Novel Concepts on Pregnancy Clocks and Alarms: Redundancy and Synergy in Human Parturition. *Human Reproduction Update*, **22**, 535-560. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw022>
- [23] Hill, A.V., Menon, R., Perez-Patron, M., Carrillo, G., Xu, X. and Taylor, B.D. (2019) High-Mobility Group Box 1 at the Time of Parturition in Women with Gestational Diabetes Mellitus. *American Journal of Reproductive Immunology*, **82**, e13175. <https://doi.org/10.1111/aji.13175>
- [24] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 胎膜早破的诊断与处理指南(2015) [J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(1): 3-8.
- [25] Conde-Agudelo, A., Romero, R., Jung, E.J. and Garcia Sánchez, Á.J. (2020) Management of Clinical Chorioamnionitis: An Evidence-Based Approach. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **223**, 848-869. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.09.044>
- [26] Tita, A.T. and Andrews, W.W. (2010) Diagnosis and Management of Clinical Chorioamnionitis. *Clinics in Perinatology*, **37**, 339-354. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2010.02.003>
- [27] Keelan, J.A., Payne, M.S., Kemp, M.W., Ireland, D.J. and Newnham, J.P. (2016) A New, Potent, and Placenta-Permeable Macrolide Antibiotic, Solithromycin, for the Prevention and Treatment of Bacterial Infections in Pregnancy. *Frontiers in Immunology*, **7**, Article 111. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00111>
- [28] Abad, C., Karahoda, R., Orbisova, A., *et al.* (2023) Pathological Shifts in Tryptophan Metabolism in Human Term Placenta Exposed To LPS or Poly I: C. *Biology of Reproduction*. <https://doi.org/10.1093/biolre/ioad181>
- [29] Brandibur, T.E., Kundnani, N.R., Boia, M., *et al.* (2023) Does COVID-19 Infection during Pregnancy Increase the Appearance of Congenital Gastrointestinal Malformations in Neonates? *Biomedicines*, **11**, Article 3105. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11123105>
- [30] Riley, L.K. and Rupert, J. (2015) Evaluation of Patients with Leukocytosis. *American Family Physician*, **92**, 1004-1011.
- [31] Sheldon, I.M., Owens, S.E. and Turner, M.L. (2017) Innate Immunity and the Sensing of Infection, Damage and Danger in the Female Genital Tract. *Journal of Reproductive Immunology*, **119**, 67-73. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2016.07.002>
- [32] 冯冠男, 李吉. PCT、IL-6 和 C 反应蛋白与未足月胎膜早破及宫内感染关系[J]. 陕西医学杂志, 2016, 45(10): 1301-1302.
- [33] 蔡群, 雷厚康, 胡芳, 等. 孕妇孕期宫内感染相关因素研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(18): 4273-4275.