

· 综 述 ·

胎膜早破合并绒毛膜羊膜炎的预测指标新进展

赵昊云, 张 秦 综述, 吴元赓 审校

【摘要】 胎膜早破是妊娠期常见的并发症,胎膜的屏障作用消失后,很容易诱发绒毛膜羊膜炎,尤其是亚临床绒毛膜羊膜炎,由于其症状不明显而容易被忽略,从而引起不良的母婴结局,因此胎膜早破发生后,应该及时判断是否存在羊膜腔内感染。近年来,大量的临床研究文献提供了各种各样的预测指标,包括传统的生物学指标和目前比较先进的分子生物学指标,尤其是白细胞介素-6(IL-6),白细胞介素-8(IL-8)等细胞因子的检测对宫内感染的诊断具有很高的特异性和敏感性。

【关键词】 胎膜早破;绒毛膜羊膜炎;预测指标

【中图分类号】 R714.433 【文献标志码】 A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2014.04.020

胎膜早破是指发生在正式进入产程前的胎膜破裂,它可发生于妊娠期的任何阶段,包括发生在 37 周前者称为未足月胎膜早破和发生在 37 周后者称为足月胎膜早破。胎膜是预防上行性感染的天然屏障,一旦发生胎膜破裂,母体和胎儿均有发生感染和其他并发症风险,母亲较易发生产褥期感染和败血症,胎儿发生宫内感染而引起胎儿宫内窘迫,早产,甚至死胎,还可引起新生儿败血症,新生儿肺炎等并发症,这两种并发症是导致围产儿死亡的主要原因,并且影响胎儿神经系统发育从而导致脑瘫等。其中未足月胎膜早破的发生率占 2.0%~4.5%^[1],与羊膜腔内感染密切相关,据报道^[2]未足月胎膜早破患者由于进入产程的潜伏期较长,高达 13.0%~60.0%的患者会并发羊膜腔内感染,而且围产儿的病死率增加 4 倍,新生儿病死率增加 3 倍,产后导致 2.0%~13.0%的产妇发生子宫内膜炎。足月妊娠的孕妇也有 8.0%~10.0%的患者发生胎膜早破,其中有 1.0%的患者并发羊膜腔内感染。

绒毛膜羊膜炎的临床征象往往出现较晚,在早期很容易被忽略,从而发展为临床型绒毛膜羊膜炎,造成严重的不良后果。有文献报道^[3]在胎膜早破 64 例中通过病理学检查发现有 32.0% 孕妇存在绒毛膜羊膜炎,但是均没有临床症状。一旦合并绒毛膜羊膜炎的患者出现临床症状,新生儿的感染风险将由 1.0% 增加至 3.0%~5.0%^[4],因此对羊膜腔内感染做出早期预测,从而做到早期和重要的干预,可以明显改善母婴结局。目前预测绒毛膜羊膜炎的指标有很多,均有一定的预测价值,包括传统的实验

室检查,随着分子生物学的进展和临床研究的深入,一些分子生物学指标也被作为预测指标,包括白细胞介素类、肿瘤坏死因子(TNF)、基质金属蛋白酶类等,现将其研究进展综述如下。

1 传统的实验室检查指标

临床上最常用的预测羊膜腔内感染的实验室检查指标包括白细胞(WBC)计数,C 反应蛋白(CRP)及其他的血清学指标,如 β -人绒毛膜促性腺激素(β -HCG),血清降钙素原(PCT)等。

1.1 WBC 计数 众所周知,WBC 计数是临床上最常用的诊断感染的血清学指标,WBC 计数的升高往往提示有全身性的感染存在,具有较高的敏感性,但是易受其他部位炎症的影响,特异性较差。临床型绒毛膜羊膜炎的诊断标准^[5]:当患者体温高于 37.8℃,同时至少满足以下 2 个条件:子宫压痛,恶臭味的羊水,母体血清中的 WBC 计数 $>15 \times 10^9/L$,孕妇心率 >100 次/min,胎心 >160 次/min,没有其他部位感染的存在。而亚临床绒毛膜羊膜炎很少出现明显的临床症状及体征,因此靠 WBC 计数是不能及时预测感染的存在,另外,有研究表明^[6]合并有羊膜腔内感染或炎症的患者,羊水 WBC 计数明显升高,并发现用于羊膜腔内感染或炎症的预测临界值是 10 个细胞/ mm^3 ,其敏感性为 65.0%,特异性为 83.1%。

1.2 CRP CRP 是机体发生感染时由白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)诱导肝实质细胞合成的一种急性反应蛋白,在炎症反应过程中有重要作用,一般在发生细菌感染后 6~12 h 内合成,在 48~72 h 内达到高峰,而在病毒感染时不增加,由此可鉴别病毒感染和细菌感染,目前已经成为

作者单位: 210002 江苏南京,南京大学医学院临床学院(南京军区南京总医院)妇产科

通讯作者: 吴元赓, E-mail: wuzhe860103@sina.com

常用的临床检验项目。Ibarra 等^[7]学者的研究表明 CRP 是胎膜早破合并绒毛膜羊膜炎的早期预测指标。但是有关 CRP 对未足月胎膜早破患者合并绒毛膜羊膜炎的预测价值的 META 分析^[1]提示 CRP 只能在一定程度上可以作为亚临床绒毛膜羊膜炎的预测指标,当前的文献并不支持用 CRP 作为未足月胎膜早破合并绒毛膜羊膜炎的唯一预测指标。另外,有研究发现^[8]在羊水中 CRP 浓度的升高与宫内感染有明显的相关性,但是特异性较差,它是许多炎症,感染及恶性疾病的诊断指标。

1.3 其他 在 20 世纪九十年代初,有很多研究发现羊水中葡萄糖的水平可以用于羊膜腔内感染的预测,Gauthier 等^[9]研究发现羊水中葡萄糖含量的检测也可用于宫内感染的诊断,当羊水葡萄糖含量 $\leq 0.9 \text{ mmol/L}$,提示羊膜腔感染,其特异性达 93.0%。并有研究表明^[10]羊水中葡萄糖水平的检测比羊水的革兰染色的敏感性高,前者的敏感性为 87.0%,后者的敏感性为 65.0%。 β -HCG 主要是由合体滋养细胞产生的,因此合体滋养细胞的数量影响着孕妇血清中 β -HCG 的水平,有学者认为在一定条件下如胎膜早破、绒毛膜羊膜炎等,引起滋养细胞反应性增生,从而导致孕妇血清中 β -HCG 的水平升高,因此可以通过检测孕妇血清中的 β -HCG 水平来预测绒毛膜羊膜炎,并有研究表明^[11]血清中 β -HCG 的检测有望成为预测胎膜早破合并绒毛膜羊膜炎的新指标。PCT 是无激素活性的降钙素前肽物质,在健康人的血浆中其含量极低,它的升高提示机体存在感染性疾病,在鉴别诊断和控制感染及严重炎症方面对临床有很高的指导意义。有研究发现^[12]血清降钙素原的检测对宫内感染的诊断也有一定的临床价值。2011 年 Canpolat 等^[13]发现通过对血清中 PCT 的检测来预测早期羊膜腔内感染,其敏感性比 CRP 要高。但临床上认为这些生化指标对宫内感染的预测价值与 CRP 相似,且 CRP 检测操作简便、价格低廉,因此还没有被广泛认可。

2 细胞因子类

细胞因子^[14]是由多种细胞合成并分泌的,包括单核细胞,巨噬细胞,上皮细胞,淋巴细胞等,而且研究也发现妊娠组织和宫颈阴道部也分泌一定量的细胞因子。目前研究最多的炎症细胞因子主要是白细胞介素类(IL)和肿瘤坏死因子,其他如单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)等。

2.1 白细胞介素类 IL 是一种糖蛋白类细胞因子,是由绒毛,蜕膜,羊膜细胞及单核巨噬细胞等多

种细胞产生的,参与机体的炎症反应和创伤的愈合。据文献报道^[15]绒毛膜羊膜炎患者的羊水、脐血、母血中有多种炎症细胞因子的升高,尤其是 IL-6 的浓度明显升高。而且这些细胞因子的产生先于 CRP^[16],因为在发生宫内感染时,细胞因子首先产生于宫腔内,然后到达母体血液循环和肝脏,从而刺激 CRP 的合成。Gulati 等^[17]学者的临床回顾性对照研究进一步证实了 IL-6 可以作为预测宫内感染的生物指标,并发现亚临床型绒毛膜羊膜炎患者血清中 IL-6 的平均水平是 $(20.06 \pm 16.8) \text{ pg/mL}$,其敏感性和特异性均达到 80.0% 以上。IL-8 是一种趋化性细胞因子,IL-1、TNF 等均可诱导单核细胞,巨噬细胞,内皮细胞,表皮细胞及成纤维细胞等合成并分泌 IL-8,它可以促进炎症细胞趋化和诱导细胞增殖,主要的生物学作用是趋化并激活中性粒细胞,从而导致机体局部发生炎症反应。Hsu 等^[18]发现羊水中 IL-6、IL-8 对羊膜腔内感染有重要的诊断及预测价值,随之有很多研究均发现羊水中 IL-8 在患者合并有绒毛膜羊膜炎时,其水平明显升高,最近国外的研究^[6]还发现宫颈阴道部的分泌物中高水平的 IL-6 及 IL-8 与羊膜腔感染有相关性,但是能否作为预测羊膜腔内感染的一种方法,仍需要进一步的临床研究。另外有研究发现^[19],IL-12、IL-18 也可以作为胎膜早破合并宫内感染的预测指标。

2.2 TNF- α TNF- α 具有多种生物学效应,它可直接作用于 T 细胞,B 细胞,NK 细胞等效应细胞,在细胞水平发挥作用,它可以提高中性粒细胞的吞噬作用,并加速单核巨噬细胞的活化,是机体在感染时由巨噬细胞、绒毛膜及羊膜细胞等产生的炎症细胞因子,参与机体的炎症反应。正常情况下羊水中是检测不到 TNF- α 的,只有在发生胎膜早破,早产及宫内感染或分娩时才能被检测到^[20]。Thomakos 等^[21]发现当羊水中 TNF- α 的浓度 $> 6.3 \text{ pg/mL}$,对预测羊水培养阳性的敏感性和特异性分别是 78.4% 和 70.1%。国内有文献报道^[22]发现 TNF- α 在羊水和母血中的水平是相对独立的,经病理证实为绒毛膜羊膜炎的患者羊水、母血中的 TNF- α 的水平明显升高,但是母血中的水平却无明显升高,我们认为由于炎症早期 TNF- α 的产生主要是由绒毛膜和羊膜细胞产生,含量较少不足以引起母体血清中 TNF- α 的升高,因此血清中 TNF- α 的检测对宫内感染是否有预测价值仍存在争议。

2.3 MCP-1 MCP-1 属于 CC 趋化因子家族的一个小细胞因子,主要由单核细胞、巨噬细胞和树突细胞分泌,这种细胞因子对单核细胞和嗜碱粒细胞有

趋化作用,但是对中性粒细胞或嗜酸粒细胞没有趋化作用。在细胞因子家族中,MCP-1 是首个在肿瘤中被识别的细胞因子,它可以募集巨噬细胞和其他特殊细胞进入炎症部位。2003 年 Jacobsson 等^[23]的研究首次证实宫颈分泌物中的 MCP-1 与羊膜腔内细菌侵入有关,而且羊水中 MCP-1 也是发生绒毛膜羊膜炎的标志物,但是宫颈分泌物和羊水水中的 MCP-1 来源需要进一步证实。2005 年 Esplin 等^[24]的研究发现羊水中 MCP-1 浓度的增加与亚临床型绒毛膜羊膜炎有一定相关性。但是 MCP-1 是否可以作为绒毛膜羊膜炎的预测指标,需要进一步的研究。

3 基质金属蛋白酶 (MMPs) 及其组织抑制物 (TIMPs)

MMPs 是一类锌依赖型基质金属蛋白酶,目前在人体内发现的 MMPs 有 24 种,根据作用底物的不同可分为间质胶原酶、明胶酶、基质溶解酶和膜型金属蛋白酶,能够降解多种细胞外基质,它们来源丰富,主要由巨噬细胞、中性粒细胞等产生。TIMPs 有 4 种,其中 TIMP-1 和 TIMP-2 可以中止大部分 MMPs 成员的水解活性,它们分别是 MMP-9 和 MMP-2 的特异性抑制剂。细胞外基质的降解和合成主要通过 MMPs 与 TIMPs 的相互作用来保持良好的平衡状态。有研究报道^[25-26]在 MMPs 在降解胎膜细胞外基质,引发胎膜破裂中起着重要作用。Menon 等^[27]研究发现在合并绒毛膜羊膜炎时所产生的炎性细胞因子 IL-1、IL-6、TNF- α 可以影响胎膜上 MMPs 的表达和激活,并诱导改变胎膜上 TIMPs 的浓度,由此可见 MMPs 及 TIMPs 与绒毛膜羊膜炎有一定的关系,近年来研究最多的 MMPs 是 MMP-9、MMP-8、MMP-2 及 TIMPs-1 与绒毛膜羊膜炎的关系。MMP-8 又称中性粒细胞胶原酶,当机体发生炎症时主要有中性粒细胞、内皮细胞等合成,是最早发现的与胎膜早破及绒毛膜羊膜炎有相关性的基质金属蛋白酶,2001 年国外学者 Maymon 等^[28]的研究表明通过羊水中 MMP-8 的检测来预测宫内感染比 IL-6 及 WBC 计数来预测宫内感的敏感性更高。近年来国内也有研究^[29]证实了羊水中 MMP-8 在合并绒毛膜羊膜炎时水平明显提高,可以用来检测绒毛膜羊膜炎的发生及严重程度。MMP-9 是一种 92 kDa 的 IV 型胶原酶,属于 B 类明胶酶,MMP-2 是一种 72 kDa 的 IV 型胶原酶,属于 A 类明胶酶,2011 年 Zaga-Clavellina 等^[30]研究发现当绒毛膜羊膜感染大肠埃希菌时,MMP-9、MMP-2 的分泌明显增加。国内也有文献报道^[31]发现检测孕妇血清及羊水中 MMP-9 水平的变

化不仅有助于胎膜早破合并绒毛膜羊膜炎的诊断,还有助于亚临床感染状态孕妇的早期诊断。近期国内临床研究表明^[32]通过 IL-6、IL-8 及 MMP-9 的联合检测有助于胎膜早破合并宫内感染的早期诊断,并可用于指导临床用药,对确定终止妊娠的最佳时机也具有一定的临床意义。根据国内外的研究结果,MMPs 有望成为预测胎膜早破及绒毛膜羊膜炎的新的生物学指标。

4 其他预测方法及预测指标

其他方法包括阴道分泌物及羊水的细菌培养,胎膜的病理检查及对胎儿的物理学检查,如胎心监测,超声检查等。由于阴道分泌物中的细菌种类多,培养所需周期长,因此不能及时做出诊断从而给予临床处理。另外亚临床型绒毛膜羊膜炎的临床症状出现较晚,当胎儿的检测发生异常时往往提示感染已经发展至晚期,使临床处理比较被动。而胎膜的病理检测虽然是诊断绒毛膜羊膜炎的金标准,但是对早期的诊断和治疗没有意义,仅用于产后回顾性诊断。随着分子生物学及基因蛋白组学的发展,越来越多的预测指标被发现,2007 年 Murtha 等^[15]发现未足月胎膜早破患者伴随有脐带炎时血清中的粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 明显升高,因此我们可以通过检测血清中 G-CSF 的水平来推测胎膜早破患者是否可能并发脐带炎。2011 年范建辉等^[33]研究发现诱导型一氧化氮酶 (iNOS) 在胎膜中的表达升高与绒毛膜羊膜炎的发生具有相关性,另有研究报道^[34]细胞黏附分子-1 (ICAM-1) 的水平会随着绒毛膜羊膜炎程度的加重而显著升高。由于这些预测指标仅仅处于实验研究阶段,而且检测费用比较高,因此还没有被广泛认可。

由于临床上对胎膜早破合并绒毛膜羊膜炎引起的母婴不良后果缺乏一定的认识,很容易忽略对绒毛膜羊膜炎的诊断,从而增加了不良母婴结局的发生率。因为亚临床绒毛膜羊膜炎的临床症状较为隐匿,一些常规血清学指标的检测及物理检查常常不能做出及时诊断,而细胞因子尤其是 IL-6 在大多数的回顾性临床研究中发现有较高的敏感性和特异性,有望成为预测绒毛膜羊膜炎的新指标,如果联合其他的血清学指标,如 WBC 计数,CRP 等,对绒毛膜羊膜炎的诊断和预测可能更加敏感。

【参考文献】

- [1] van de Laar R, van der Ham DP, Oei S, et al. Accuracy of C-reactive protein determination in predicting chorioamnionitis and neo-

- natal infection in pregnant women with premature rupture of membranes; a systematic review[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2009, 147(2): 124-129.
- [2] Caughey AB, Robinson JN, Norwitz ER. Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes[J]. *Rev Obstet gynecol*, 2008, 1(1): 11-22.
 - [3] 谷茂红, 徐友娣. 血清 IL-6、IL-8 在足月胎膜早破亚临床感染诊断中的临床意义[J]. *东南大学学报: 医学版*, 2013, 31(6): 751-756.
 - [4] Seaward PGR, Hannah ME, Myhr TL, et al. International multicenter term PROM study: evaluation of predictors of neonatal infection in infants born to patients with premature rupture of membranes at term[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1998, 179(3): 635-639.
 - [5] Polin RA, Parravicini E, Regan JA, et al. Bacterial sepsis and meningitis [M]. *Avery's diseases of the Newborn*. 8th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Saunders, 2005: 551-577.
 - [6] Park JW, Park KH, Lee SY. Noninvasive Prediction of Intra-amniotic Infection and/or Inflammation in Women With Preterm Labor Various Cytokines in Cervicovaginal Fluid[J]. *Reprod Sci*, 2013, 20(3): 262-268.
 - [7] Ibarra CV, Sanhueza SP, Mota GM, et al. C-reactive protein as early marker of chorioamnionitis in premature rupture of membranes[J]. *Ginecol Obstet Mex*, 1989, 57: 203-208.
 - [8] Sorokin Y, Romero R, Mele L, et al. Maternal serum interleukin-6, C-reactive protein, and matrix metalloproteinase-9 concentrations as risk factors for preterm birth <32 weeks and adverse neonatal outcomes[J]. *Am J Perinatol*, 2010, 27(8): 631-640.
 - [9] Gauthier DW, Meyer WJ, Bieniarz A. Correlation of amniotic fluid glucose concentration and intraamniotic infection in patients with preterm labor or premature rupture of membranes[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1991, 165(4): 1105-1110.
 - [10] Hussey MJ, Levy ES, Pombar X, et al. Evaluating rapid diagnostic tests of intra-amniotic infection; Gram stain, amniotic fluid glucose level, and amniotic fluid to serum glucose level ratio[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1998, 179(3): 650-656.
 - [11] 吕发辉, 田春芳, 王敏, 等. 血清-HCG 及 IL-1 的变化在诊断胎膜早破感染中的价值[J]. *中南医学科学杂志*, 2013, 41(2): 154-158.
 - [12] 袁仕伟, 张跃军, 郑卫东, 等. 降钙素原、C-反应蛋白及 IL-6 在早产胎膜早破新生儿败血症中的诊断价值[J]. *中国医药导报*, 2012, 9(15): 114-115.
 - [13] Canpolat FE, Korkmaz A, Yurdak KM, et al. Procalcitonin versus CRP as an early indicator of fetal infection in preterm premature rupture of membranes[J]. *Turkish J Pediatr*, 2011, 53(2): 180-186.
 - [14] Gomez-Lopez N, Laresgoiti-Servitje E, Olson DM, et al. The role of chemokines in term and premature rupture of the fetal membranes: a review[J]. *Biol Reprod*, 2010, 82(5): 809-814.
 - [15] Murtha AP, Sinclair T, Hauser ER, et al. Maternal serum cytokines in preterm premature rupture of membranes[J]. *Obstet Gynecol*, 2007, 109(1): 121-127.
 - [16] Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(20): 1500-1507.
 - [17] Gulati S, Bhatnagar S, Raghunandan C, et al. Interleukin-6 as a Predictor of Subclinical Chorioamnionitis in Preterm Premature Rupture of Membranes[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2012, 67(3): 235-240.
 - [18] Hsu CD, Meaddough E, Aversa K, et al. Elevated amniotic fluid levels of leukemia inhibitory factor, interleukin 6, and interleukin 8 in intra-amniotic infection[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1998, 179(5): 1267-1270.
 - [19] Rizk AM, Hamed NAM, Morsi MG. Potential role of interleukins-12 and 18 as predictors in infection induced premature rupture of membranes whether full term or preterm[J]. *Med J Cairo Univ*, 2009, 77(1): 103-109.
 - [20] Romero R, Mazor M, Sepulveda W, et al. Tumor necrosis factor in preterm and term labor[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1992, 166(5): 1576-1587.
 - [21] Thomakos N, Daskalakis G, Papapanagiotou A, et al. Amniotic fluid interleukin-6 and tumor necrosis factor- α at mid-trimester genetic amniocentesis: relationship to intra-amniotic microbial invasion and preterm delivery[J]. *Eur J Obstet Gynecol*, 2010, 148(2): 147-151.
 - [22] 韦红卫, 雷志英. 孕妇血清和羊水白细胞介素-6、肿瘤坏死因子水平变化在绒毛膜羊膜炎中的诊断价值[J]. *广西医科大学学报*, 2002, 21(1): 76-78.
 - [23] Jacobsson BO, Holst RM, Wennerholm UB, et al. Monocyte chemo-tactic protein-1 in cervical and amniotic fluid; relationship to microbial invasion of the amniotic cavity, intra-amniotic inflammation, and preterm delivery[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2003, 189(4): 1161-1167.
 - [24] Esplin MS, Romero R, Chaiworapongsa T, et al. Monocyte chemo-tactic protein-1 is increased in the amniotic fluid of women who deliver preterm in the presence or absence of intra-amniotic infection[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2005, 17(6): 365-373.
 - [25] Athayde N, Edwin SS, Romero R, et al. A role for matrix metallo-proteinase-9 in spontaneous rupture of the fetal membranes[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1998, 179(5): 1248-1253.
 - [26] 陈晓庆, 姜子燕, 孙丽洲. 基质金属蛋白酶-9 与转化生长因子- β 1 在胎膜早破患者胎盘胎膜中的表达[J]. *医学研究生学报*, 2010, 23(7): 700-705.
 - [27] Menon R, Fortunato SJ. Infection and the role of inflammation in preterm premature rupture of the membranes[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2007, 21(3): 467-478.
 - [28] Maymon E, Romero R, Chaiworapongsa T, et al. Value of amniotic fluid neutrophil collagenase concentrations in preterm premature rupture of membranes[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2001, 185(5): 1143-1148.
 - [29] 靳钰, 申彩霞, 刘晓宁. IL-6、TNF- α 、MMP-8 与胎膜早破早产及宫内感染的关系[J]. *中国优生优育*, 2013, 19(3): 169-172.
 - [30] Zaga-Clavellina V, Garcia-Lopez G, Flores-Pliego A, et al. In vitro secretion and activity profiles of matrix metalloproteinases, MMP-9 and MMP-2, in human term extra-placental membranes after exposure to *Escherichia coli* [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2011, 9: 13-13.
 - [31] 刘振红, 许茜, 靳钰. IL-6、MMP-9、TNF- α 在胎膜早破早产孕妇血清、羊水中的表达及意义[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2011, 19(6): 58-60.
 - [32] 付广红, 张桂芳, 喻惠萍. IL-6、IL-8 及 MMP-9 在胎膜早破者血清、羊水中的含量及意义[J]. *东南国防医药*, 2014, 16(1): 52-54.
 - [33] 范建辉, 崔金晖, 滕奔琦, 等. MMP-9 和 iNOS 在胎膜早破胎膜组织中的表达及相关性研究[J]. *中国病理生理杂志*, 2011, 27(10): 2000-2004.
 - [34] 黄莺, 焦永慧, 李小英. 胎膜早破孕妇血清 IL-6、细胞黏附因子-1 与新生儿 Apgar 评分的相关性[J]. *中国妇幼保健*, 2012, 27(35): 5794-5797.

(收稿日期: 2014-03-08; 修回日期: 2014-05-07)

(本文编辑: 黄攸生)