

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.23.019

基于产科资料和血清学指标构建足月妊娠胎膜早破 胎儿/新生儿并发症的预测模型*

郑丽静¹, 栗 丽¹, 吴生钦², 李志萍³, 陈益香¹

汕头大学医学院第一附属医院:1. 产科;2. 妇科;3. 妇产科, 广东汕头 515041

摘要:目的 基于产科资料和血清学指标构建足月妊娠胎膜早破(PROM)胎儿/新生儿并发症的预测模型,以期临床早期预测及预防胎儿/新生儿发生并发症提供参考。**方法** 将2019年1月至2020年12月该院收治的240例足月PROM产妇分为建模组162例和验证组78例,收集所有研究对象的临床资料并检测血清人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)、C-反应蛋白(CRP)、金属蛋白酶-3(MMP-3)水平。根据是否发生并发症将建模组分为发生组和未发生组。采用多因素 Logistic 回归分析建模组足月 PROM 胎儿/新生儿发生并发症的影响因素,构建列线图预测模型,并绘制受试者工作特征(ROC)曲线、决策曲线对该模型进行评估验证。**结果** 建模组中发生并发症60例(发生组),未发生并发症102例(未发生组)。发生组 PROM 孕周 37 周 0~6 d、内检次数 ≥ 3 次、阴道炎、破膜至分娩时间 24~72 h 产妇占比及血清 β -HCG、CRP、MMP-3 水平高于未发生组($P < 0.05$);多因素 Logistic 回归分析结果显示,PROM 孕周 37 周 0~6 d、内检次数 ≥ 3 次、破膜至分娩时间 24~72 h 及血清 β -HCG、CRP、MMP-3 水平升高是足月 PROM 胎儿/新生儿发生并发症的独立危险因素($P < 0.05$)。基于以上指标构建建模组中足月 PROM 胎儿/新生儿发生并发症的列线图预测模型,该模型在建模组和验证组中的一致性指数分别为 0.891、0.877。ROC 曲线显示,该列线图在建模组和验证组中预测的曲线下面积分别为 0.976(95%CI:0.858~0.990)、0.938(95%CI:0.875~0.962)。决策曲线显示,当建模组高风险阈值在 0.0~0.8 时、验证组高风险阈值在 0.0~0.8 时,该列线图具有较好的临床净收益。**结论** 足月 PROM 胎儿/新生儿发生并发症的影响因素包括 PROM 孕周、内检次数、破膜至分娩时间和血清 β -HCG、CRP、MMP-3 水平,基于以上因素构建的列线图预测模型对高危人群具有一定的预测效能,可能改善妊娠结局。

关键词:破膜至分娩时间; 人绒毛膜促性腺激素; C-反应蛋白; 金属蛋白酶-3; 足月妊娠胎膜早破; 新生儿; 并发症

中图法分类号:R714.433;R446

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)23-3524-08

Construction of a prediction model for fetal/neonatal complications in full-term pregnancy with premature rupture of membranes based on obstetric data and serological indicators*

ZHENG Lijing¹, LI Li¹, WU Shengqin², LI Zhiping³, CHEN Yixiang¹

1. Department of Obstetrical; 2. Department of Gynecology; 3. Department of Obstetrics and Gynecology, the First Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou, Guangdong 515041, China

Abstract: Objective To construct a prediction model for fetal/neonatal complications of premature rupture of membranes (PROM) in full-term pregnancies based on obstetric data and serologic indicators, with a view to providing a reference for early clinical prediction and prevention of fetal/neonatal complications. **Methods** A total of 240 cases of full-term PROM maternal patients admitted to the hospital from January 2019 to December 2020 were divided into a modeling group (162 cases) and a validation group (78 cases). Clinical data of the maternal patients were collected, serum human chorionic gonadotropin (β -HCG), C-reactive protein (CRP) and metalloproteinase-3 (MMP-3) levels were detected. The modeling group was subdivided into occurrence group and non-occurrence group according to whether the complications occurred or not. Multivariate Logistic regression analysis were used to identify factors that contribute to fetal/neonatal complications in full-term PROM maternal patients in the modeling group, and a nomogram prediction model was constructed and evaluated by plotting the receiver receiver operating characteristic (ROC) curves and decision-making curves. **Results** Complications occurred in 60 cases (occurrence group) in the modeling group, and 102 cases

* 基金项目:广东省汕头市 2020 年第二批医疗卫生科技计划(自筹经费类)项目(汕府科[2020]58 号-16)。

作者简介:郑丽静,女,主治医师,主要从事母胎医学方向的研究。

were without complications (non-occurrence group). The proportions of pregnant women with PROM at 37 weeks and 0–6 d of gestation, with ≥ 3 internal examinations, with vaginitis, and with a rupture of membranes to delivery time of 24–72 h, as well as serum β -HCG, CRP, and MMP-3 levels in the occurrence group were higher than those in the non-occurrence group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic analysis results showed that PROM at 37 weeks and 0–6 d of gestation, with ≥ 3 internal examinations, with rupture of membranes to delivery time of 24–72 h and elevated serum β -HCG, CRP, MMP-3 levels were independent risk factors for fetal/neonatal complications in full-term PROM ($P < 0.05$); based on the above indicators, a predictive nomogram model of complications in term PROM fetuses/neonates in the modeling group was constructed. The consistency indices of this model in the modeling group and validation group were 0.891 and 0.877, respectively. ROC curves showed that area under the curve predicted by this nomogram model in the modeling group and validation group were 0.976 (95% CI: 0.858–0.990) and 0.938 (95% CI: 0.875–0.962), respectively; and the decision curves showed that, when the high-risk in the modeling group threshold was 0.0–0.8, and the nomogram model had a better net clinical benefit when the high-risk threshold was 0.0–0.8 in the validation group. **Conclusion** The factors influencing the occurrence of complications in full-term PROM fetuses/neonates include gestational age, number of internal examinations, time from rupture of membranes to delivery and serum β -HCG, CRP, MMP-3 levels, and the nomogram prediction model constructed based on the above factors has certain efficacy in predicting high-risk populations, which may improve the outcome of pregnancy.

Key words: time from membrane rupture to delivery; human chorionic gonadotropin; C-reactive protein; matrix metalloproteinase-3; premature rupture of membrane in full-term pregnancy; newborn; complication

足月妊娠胎膜早破(PROM)是指妊娠时间满 37 周后,在临产前胎膜发生自然性破裂,是产科常见的妊娠并发症,有调查数据显示,足月 PROM 发生率约为 8%^[1]。完整的胎膜可保护母婴安全,PROM 一旦发生,不仅会增加产妇难产和绒毛膜羊膜炎发生风险,还易导致病原菌经产道直接进入羊膜腔内,增加胎儿/新生儿并发症发生风险^[2]。有研究认为,PROM 的发生与孕妇、胎盘等因素有关,多种因素相互作用,若未采取有效干预措施,可增加母婴并发症发生风险^[3]。因此了解 PROM 发病因素显得尤为重要。目前临床关于 PROM 的研究多集中在生殖道感染、胎位或双胎、破膜至分娩时间、流产次数等宏观因素^[4],故本研究在此基础上创新地引入血清指标,如人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)、C-反应蛋白(CRP)、金属蛋白酶-3(MMP-3)等指标,以探讨 PROM 发生的影响因素。已有研究证实,上述指标异常改变可有效预测足月 PROM 产妇的不良妊娠结局,具有较高灵敏度和特异度^[5-6]。本研究通过分析足月 PROM 胎儿/新生儿并发症发生的因素,构建预测模型,旨在为临床预测及预防不良妊娠结局提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2019 年 1 月至 2020 年 12 月本院收治的 240 例足月 PROM 产妇作为研究对象,随机将其分为建模组 162 例和验证组 78 例。纳入标准:符合 PROM 的诊断标准^[7];足月妊娠;单胎妊娠;整个孕期均在本院完成定期产检。排除标准:治疗期间胎儿死亡;外力因素诱导的胎膜早破;存在严重肝肾

等代谢功能障碍;夫妻双方有免疫紊乱、染色体异常等现象;入组前 1 个月有抗菌药物治疗史;存在精神或认知功能异常,不能配合本研究;先天性肠道畸形、肺功能不全患儿。本研究已获得本院医学伦理委员会批准同意(批号:汕大医附-院伦审-科研-第 2020-101 号)。所有研究对象或其家属均知晓本研究。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 采用调查问卷、电子病历系统等收集所有研究对象的临床资料,包括年龄、胎儿性别、体质量指数、受教育层次、孕史、产史、PROM 孕周、剖宫产史、妊娠并发症[妊娠期糖尿病(GDM)、妊娠期高血压疾病(HDP)]、甲状腺功能亢进症(甲亢)、甲状腺功能减退症(甲减)、内检次数、阴道炎、乙肝、分娩方式、破膜至分娩时间、新生儿体重、1 min Apgar 评分。体质量指数:18.5~<24.0 kg/m² 为正常,24.0~<28.0 kg/m² 为超重, ≥ 28.0 kg/m² 为肥胖。1 min Apgar 评分^[8]:涉及新生儿皮肤颜色、弹足底反应、肌张力、心率、呼吸,每项 2 分,总分 10 分,8~10 分为正常;4~7 分为轻度窒息,经清理呼吸道、吸氧等复苏后有所好转;0~3 分为缺氧严重,即重度窒息需要抢救。

1.2.2 足月 PROM 胎儿/新生儿并发症发生情况 统计胎儿/新生儿并发症发生情况,主要包括绒毛膜羊膜炎^[9]、新生儿呼吸窘迫综合征、新生儿肺炎^[10]、坏死性小肠结肠炎^[11]、新生儿败血症^[12]。根据是否发生并发症,将建模组分为发生组和未发生组。

1.2.3 血清 CRP、MMP-3、 β -HCG 水平检测 入组后采集孕妇静脉血 5 mL,以 3 000 r/min 离心 10

min,离心半径为 10 cm,取上清液,采用酶联免疫吸附试验测定血清 CRP、MMP-3、β-HCG 水平。

1.3 统计学处理 本研究以双录入形式录入,采用 EXCEL2021 和 SPSS25.0 统计软件进行数据分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料比较采用秩和检验;经方差齐性(Levene 法)、正态分布(Kolmogorov-Smirnov 法)检验,近似服从正态分布、方差齐性的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;采用多因素 Logistic 回归分析建模组足月 PROM 胎儿/新生儿发生并发症的影响因素,采用 R 语言程序 rms 程序包构建建模组列线图预测模型;绘制受试者工作特征(ROC)曲线、决策曲线评估建模组、验证组足月 PROM 胎儿/

新生儿并发症发生风险。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 足月 PROM 胎儿/新生儿并发症情况 240 例胎儿/新生儿中发生并发症 78 例(32.50%),其中发生绒毛膜羊膜炎 30 例(12.50%),新生儿呼吸窘迫综合征 6 例(2.50%),新生儿肺炎 36 例(15.00%),坏死性小肠结肠炎 3 例(1.25%),新生儿败血症 3 例(1.25%)。

2.2 建模组与验证组产妇及新生儿临床资料比较 建模组与验证组各项临床资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 建模组与验证组产妇及胎儿/新生儿临床资料比较[n(%)或 $\bar{x} \pm s$]

组别	n	年龄		胎儿性别		体质量指数		
		<35 岁	≥35 岁	男	女	正常	超重	肥胖
建模集	162	84(51.85)	78(48.15)	84(51.85)	78(48.15)	18(11.11)	93(57.41)	51(31.48)
验证集	78	50(64.10)	27(35.90)	33(42.31)	45(57.69)	9(11.54)	51(65.38)	18(23.08)
χ^2/t		3.204		1.920		0.976		
P		0.073		0.166		0.329		

组别	n	受教育层次				乙肝	孕史		
		小学及以下	初中	高中	大专及以上学历		无	1 次	>1 次
建模集	162	15(9.26)	39(24.07)	54(33.33)	54(33.33)	12(7.41)	42(25.93)	81(50.00)	39(24.07)
验证集	78	6(7.69)	18(23.08)	24(30.77)	30(38.46)	3(3.85)	18(23.08)	33(42.31)	27(34.61)
χ^2/t		0.680				0.613			1.252
P		0.496				0.286			0.210

组别	n	产史		PROM 孕周			剖宫产史	GDM	
		初产妇	经产妇	37 周 0~6 d	38 周 0~6 d	>39 周 0~6 d			
建模集	162	135(83.33)	27(16.67)	69(42.59)	63(38.89)	30(18.52)	21(12.96)	9(5.56)	
验证集	78	60(76.92)	18(23.08)	30(38.46)	36(46.15)	12(15.38)	9(11.54)	3(3.85)	
χ^2/t		1.420		0.197			0.098		0.340
P		0.233		0.944			0.755		0.569

组别	n	HDP	甲减	甲亢	内检次数				
					1 次	2 次	≥3 次		
建模集	162	12(7.41)	9(5.56)	3(1.85)	81(50.00)	36(22.22)	45(27.78)		
验证集	78	3(3.85)	3(3.85)	6(7.69)	46(58.97)	12(15.38)	20(25.64)		
χ^2/t		1.140		0.340			3.489	0.948	
P		0.286		0.569			0.062		0.343

组别	n	阴道炎	分娩方式			新生儿体质量(g)
			顺产	剖宫产	产钳助产	
建模集	162	81(50.00)	120(74.07)	39(24.07)	3(1.85)	3 220.43±291.35
验证集	78	35(44.87)	57(73.08)	18(23.08)	3(3.85)	3 207.95±284.67
χ^2/t		0.554		0.188		0.313
P		0.457		0.851		0.754

续表 1 建模组与验证组产妇及胎儿/新生儿临床资料比较[n(%)或 $\bar{x}\pm s$]

组别	n	破膜至分娩时间			1 min Apgar 评分 (分)	β -HCG ($\mu\text{g/L}$)	CRP (mg/L)	MMP-3 (ng/mL)
		<12 h	12~<24 h	24~72 h				
建模集	162	69(42.59)	48(29.63)	45(27.78)	8.57 \pm 0.44	3.56 \pm 1.18	5.17 \pm 1.69	113.56 \pm 35.29
验证集	78	39(50.00)	18(23.08)	21(26.92)	8.62 \pm 0.39	3.60 \pm 1.21	5.22 \pm 1.70	115.70 \pm 33.88
χ^2/t		0.734			-0.855	-0.244	-0.214	-0.446
P		0.463			0.394	0.807	0.831	0.656

2.3 发生组和未发生组胎儿/新生儿及产妇临床资料比较 建模组中发生并发症 60 例(发生组),未发生并发症 102 例(未发生组)。发生组孕周 37 周 0~6 d、内检次数 ≥ 3 次、阴道炎、破膜至分娩时间 24~72 h 产妇占比及血清 β -HCG、CRP、MMP-3 水平高于未发生组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 建模组足月 PROM 胎儿/新生儿发生并发症的多因素 Logistic 回归分析 以足月 PROM 胎儿/新生儿是否发生并发症情况为因变量(未发生=0,发生=1),以 PROM 孕周(37 周 0~6 d=3,38 周 0~6 d=2,39 周 0~6 d=1)、内检次数(1 次=1,2 次=2, ≥ 3 次=3)、阴道炎(无=0,有=1)、破膜至分娩时间(<12 h=1,12~<24 h=2,24~72 h=3)、 β -HCG(按实

际值赋值)、CRP(按实际值赋值)、MMP-3(按实际值赋值)为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示孕周 37 周 0~6 d、内检次数 ≥ 3 次、破膜至分娩时间 24~72 h 及 β -HCG、CRP、MMP-3 水平升高是足月 PROM 胎儿/新生儿发生并发症的独立危险因素($P < 0.05$),见表 3。对 Logistic 回归模型进行评价,似然比卡方=29.771,DF=5, $P < 0.001$,即模型建立具有统计学意义。通过 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验来评价多因素 Logistic 回归,结果显示,Hosmer-Lemeshow $\chi^2 = 4.864, P = 0.772 > 0.05$,提示模型预测值与实际观测值之间的差异没有统计学显著性,Logistic 回归的具有良好的拟合效果。

表 2 发生组和未发生组胎儿/新生儿及产妇临床资料比较[n(%)或 $\bar{x}\pm s$]

组别	n	年龄		胎儿性别		体质量指数		
		<35 岁	≥ 35 岁	男	女	正常	超重	肥胖
发生组	60	27(45.00)	33(55.00)	36(60.00)	24(40.00)	6(10.00)	36(60.00)	18(30.00)
未发生组	102	57(55.88)	45(44.12)	48(47.06)	54(52.94)	12(11.76)	57(55.88)	33(32.35)
χ^2/t		1.792		2.534		0.094		
P		0.181		0.111		0.925		

组别	n	受教育层次				乙肝	孕史		
		小学	初中	高中	大专及以上学历		无	1 次	>1 次
发生组	60	6(10.00)	12(20.00)	24(40.00)	18(30.00)	3(5.00)	15(25.00)	27(45.00)	18(30.00)
未发生组	102	9(8.82)	27(26.47)	30(29.41)	36(35.29)	9(8.82)	27(26.47)	54(52.94)	21(20.59)
χ^2/t		0.094				0.344			
P		0.925				0.557			

组别	n	产史		PROM 孕周			剖宫产史	GDM
		初产妇	经产妇	37 周 0~6 d	38 周 0~6 d	>39 周 0~6 d		
发生组	60	51(85.00)	9(15.00)	45(75.00)	12(20.00)	3(5.00)	6(10.00)	6(10.00)
未发生组	102	84(82.35)	18(17.65)	24(23.53)	51(50.00)	27(26.47)	15(14.71)	3(2.94)
χ^2/t		0.191		5.777			0.741	
P		0.662		<0.001			0.389	

组别	n	HDP	甲减	甲亢	内检次数		
					1 次	2 次	≥ 3 次
发生组	60	3(5.00)	3(5.00)	3(5.00)	6(10.00)	24(40.00)	30(50.00)
未发生组	102	9(8.82)	6(5.88)	0(0.00)	75(73.53)	12(11.76)	15(14.71)
χ^2/t		0.344		2.809		6.763	
P		0.557		0.906		<0.001	

续表 2 建模组中是否发生并发症胎儿/新生儿及产妇临床资料比较[n(%)或 $\bar{x}\pm s$]

组别	n	阴道炎(有)	分娩方式			新生儿体质量(g)
			顺产	剖宫产	产钳助产	
发生组	60	42(70.00)	45(75.00)	12(20.00)	3(5.00)	3 205.18±264.33
未发生组	102	39(38.24)	75(73.53)	27(26.47)	0(0.00)	3 229.40±255.83
χ^2/t		15.247		0.016		-0.575
P		<0.001		0.988		0.566

组别	n	破膜至分娩时间			1 min Apgar 评分(分)	β -HCG(μ g/L)	CRP(mg/L)	MMP-3(ng/mL)
		<12 h	12~<24 h	24~72 h				
发生组	60	15(25.00)	18(30.00)	27(45.00)	8.50±0.31	3.99±1.13	5.70±1.85	128.49±36.57
未发生组	102	54(52.94)	30(29.41)	18(17.65)	8.61±0.38	3.30±1.07	4.86±1.51	104.77±32.52
χ^2/t			3.820		1.900	3.882	3.141	4.279
P			<0.001		0.059	<0.001	0.002	<0.001

表 3 建模组足月 PROM 胎儿/新生儿是否发生并发症的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI	
						下限	上限
PROM 孕周	0.904	0.250	13.088	<0.001	2.471	1.068	5.715
内检次数	1.100	0.366	9.036	0.007	3.005	1.206	7.486
阴道炎	-0.236	0.397	0.354	0.819	0.790	0.259	2.407
破膜至分娩时间	1.245	0.429	8.422	0.014	3.473	2.054	5.872
β -HCG	1.370	0.415	10.892	<0.001	3.934	3.289	4.705
CRP	0.995	0.366	7.388	0.023	2.704	1.173	6.234
MMP-3	0.882	0.282	9.781	<0.001	2.416	1.462	3.991

2.5 足月 PROM 胎儿/新生儿并发症的列线图预测模型构建与验证 基于孕周、内检次数、破膜至分娩时间及血清 β -HCG、CRP、MMP-3 水平绘制足月 PROM 胎儿/新生儿并发症预测列线图(图 1),其 C-index 为 0.982。对该列线图进行内部验证和外部验证,其在建模组和验证组中的一致性指数分别为

0.891、0.877;ROC 曲线显示,该列线图在建模组和验证组中预测的曲线下面积分别为 0.976(95%CI: 0.858~0.990)、0.938(95%CI:0.875~0.962),见图 2。决策曲线显示,当建模组高风险阈值在 0.0~0.8 时、验证组高风险阈值在 0.0~0.8 时,该列线图具有较好的临床净收益,见图 3。

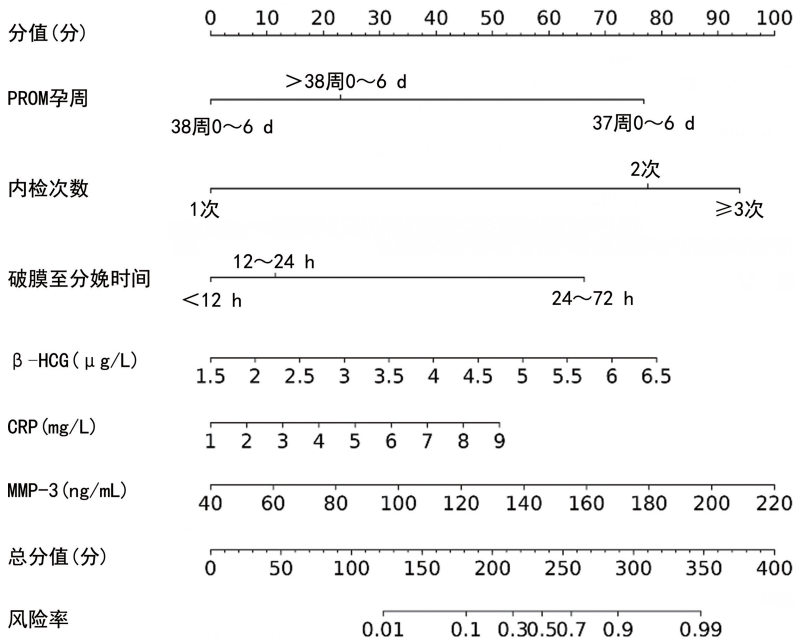
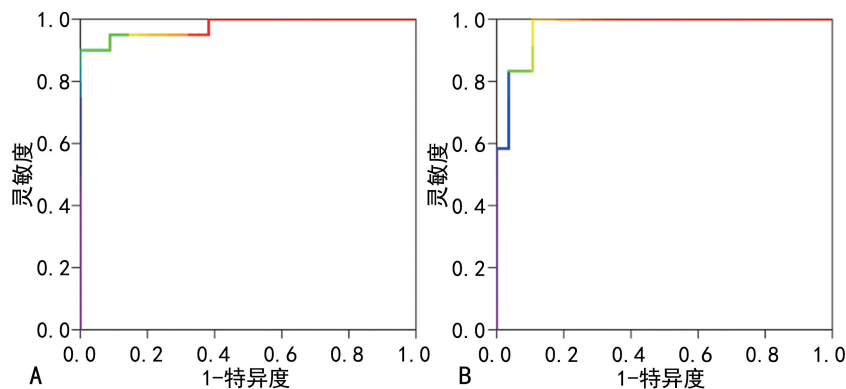
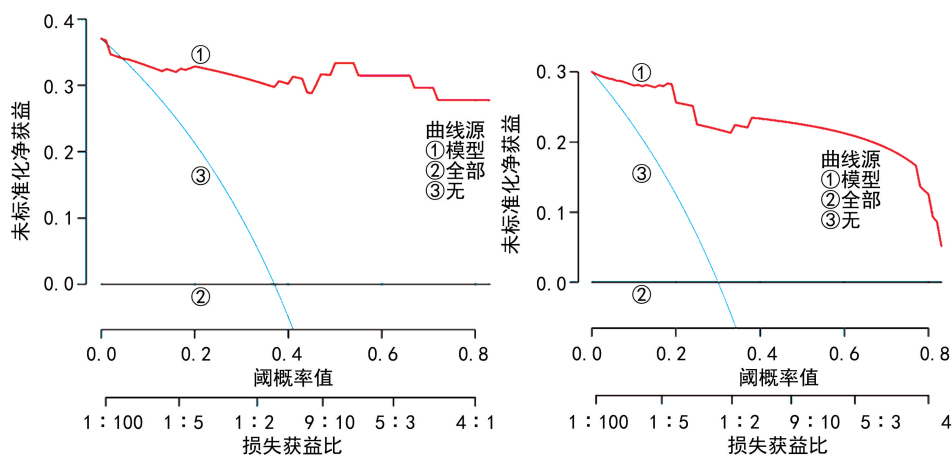


图 1 足月 PROM 胎儿/新生儿并发症风险预测列线图



注:A 为建模组;B 为验证组。

图 2 列线图预测足月 PROM 胎儿/新生儿发生并发症的 ROC 曲线



注:A 为建模集;B 为验证集。

图 3 列线图预测足月 PROM 胎儿/新生儿发生并发症的风险决策曲线

3 讨论

PROM 发生与多种因素有关,如感染因素、机械性因素、头盆不称等,其中感染是其最为常见因素,也是临床诊断 PROM 的主要途径,主要依据胎盘病理和羊水细菌培养,病理结果能显示细菌生长情况,以判断细菌种类,PROM 发生后引起菌群上行性感染宫腔,炎症细胞浸润毛膜、羊膜、脐带、羊水、胎盘,导致胎盘、脐带等表现不同程度炎症,还能直接影响绒毛血管合体膜转运,导致胎儿缺氧或营养供给不足,增加并发症发生风险,如新生儿窒息、宫内感染、产后出血、绒毛膜羊膜炎、新生儿败血症等^[13]。本研究结果显示,240 例足月 PROM 产妇中,并发症发生率为 32.50%,低于虞湘玲^[14]报道的 62.92%,高于刘颖娜等^[15]报道结果,可见足月 PROM 可增加胎儿/新生儿并发症发生风险,提示在临床工作中需及时筛选识别其发生的因素,早期制订干预和防治措施,从而降低并发症发生风险。

临床关于不同孕周 PROM 与妊娠结局的研究多集中未足月产妇,孕周越小,生殖道感染诱发的 PROM 概率越大,产褥感染、绒毛膜羊膜炎发生风险

越高^[16]。但本研究对象为足月孕妇,结果显示,PROM 孕周 37 周 0~6 d 是足月 PROM 胎儿/新生儿发生并发症的危险因素,可能是因为 37 周 0~6 d 胎儿/新生儿肺发育程度低于 38 周 0~6 d、39 周 0~6 d,随着孕周增加,肺发育趋于成熟;此外加上胎膜破裂后羊水量减少,胎儿紧贴子宫壁间,增加宫内窘迫、难产等发生风险^[17]。本研究结果显示,内检次数 ≥ 3 是诱发足月 PROM 胎儿/新生儿发生并发症的危险因素,产前内检时需要机械辅助检查,次数越多易导致尿道口及尿道黏膜损伤,阴道微生态系统遭到破坏,增加病原菌入侵阴道和宫腔风险,从而引起宫内感染^[18],故胎儿/新生儿并发症发生率较高。有研究报道,PROM 产妇破膜时间超过 24 h 发生不良妊娠结局风险是正常妊娠产妇的 5~10 倍,8% 的 PROM 产妇可发生不良妊娠结局^[19];但也有研究显示,针对足月 PROM 或近足月 PROM 尚未临产产妇,给予引产可降低不良妊娠结局发生率^[20]。临床关于足月 PROM 产妇破膜至分娩时间的干预尚无统一观点,但有临床研究报道,足月 PROM 产妇在破膜 24 h 后未自然临产,羊水外流可导致胎膜内羊水减少,胎儿在

宫内受到压迫,易增加不协调宫缩、延长产程甚至停滞,若给予缩宫素引产,可降低并发症的发生风险^[21]。AJAYI 等^[22]研究表明,PROM 产妇破膜至分娩时间 >72 h 可增加绒毛膜羊膜炎发生风险,可能是由于在 PROM 产妇羊膜腔内发生感染,胎膜破裂后病原菌群向上蔓延,诱导羊膜、脐带和胎盘发生炎症反应,增加绒毛膜羊膜炎发生风险。

β -HCG 主要是由胎盘滋养层细胞分泌的一种糖蛋白激素,对维持黄体、降低母体淋巴细胞活动程度有重要作用,其水平在怀孕 2 周内开始变化,怀孕 10 周时达到峰值,怀孕 20 周时保持稳定,临床上 β -HCG 主要用于评估宫内妊娠、妊娠失败和异位妊娠发生情况^[23]。廖化波等^[24]研究认为,PROM 合并羊膜腔内感染产妇血清中 β -HCG 水平异常升高,明显高于单纯 PROM 产妇,且对预测产妇羊膜腔内感染有较高的参考价值。本研究结果显示,发生组血清 β -HCG 水平高于未发生组,这与廖化波等^[24]报道观点相符,可见血清 β -HCG 水平可参与 PROM、宫内感染进展,可能是因为 PROM 发生后,病原菌入侵机体导致绒毛间质炎症细胞浸润,胎盘组织发生缺氧、缺氧,促进滋养层细胞异常增殖,刺激绒毛膜释放性激素,进而升高 β -HCG 水平。CRP 是临床评估急性炎症反应时常用标志物,主要由肝脏组织合成,在病原微生物入侵机体 4 h 急剧升高,经肝脏合成后进入血液,且还与机体白细胞数量密切相关^[25]。MMP-3 属于基质金属蛋白酶家族成员,是一种基质降解酶类,在多种细胞中广泛表达,如内皮细胞、血管平滑肌细胞、角质化细胞和巨噬细胞等^[26]。有研究表明,CRP、MMP-3 在 PROM 产妇胎膜组织、羊水中呈高表达,且与绒毛膜羊膜炎密切相关^[27-29]。本研究结果显示,血清 CRP、MMP-3 水平升高是足月 PROM 胎儿/新生儿发生并发症的危险因素,提示 CRP、MMP-3 与 PROM 胎儿/新生儿并发症密切相关,这与上述报道观点相符。可能是因为产妇发生 PROM 后,宫腔内羊水外流,导致胎儿发生缺血、缺氧,增加胎儿/新生儿并发症发生风险。

风险预测模型是用于预测疾病或临床结局的一种技术,快速识别可能发生的风险,协助临床医师快速做出临床措施和方案,以改善临床不良结局。本研究基于孕周、内检次数、破膜至分娩时间、 β -HCG、CRP、MMP-3 绘制足月 PROM 胎儿/新生儿并发症风险预测列线图,内外部验证显示,该模型预测足月 PROM 胎儿/新生儿并发症风险与实际风险基本一致,提示该模型具有良好的参考价值和临床净收益。

综上所述,PROM 孕周 37 周 0~6 d、内检次数 ≥ 3 次、破膜至分娩时间 24~72 h 及血清 β -HCG、CRP、MMP-3 升高是足月 PROM 胎儿/新生儿发生并发症

的危险因素,基于上述指标构建的列线图预测模型可有效预测 PROM 胎儿/新生儿发生并发症情况,临床医师可加强预测模型的应用,预防并发症发生风险。但本研究为单中心研究、样本量较少,结果存在一定偏差,影响结果准确性,后期将扩大样本量、多中心进行验证。

参考文献

- [1] LEE B, NORWITZ E, HWANG I S, et al. Impact of progesterone on molecular mechanisms of preterm premature rupture of membranes [J]. *Reprod Sci*, 2021, 28 (11): 3137-3146.
- [2] LORTHE E, LETOUZEY M, TORCHIN H, et al. Antibiotic prophylaxis in preterm premature rupture of membranes at 24–31 weeks' gestation: perinatal and 2-year outcomes in the EPIPAGE-2 cohort [J]. *BJOG*, 2022, 129 (9): 1560-1573.
- [3] SEAMAN R D, KOPKIN R H, TURRENTINE M A. Erythromycin vs azithromycin for treatment of preterm prelabor rupture of membranes: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 226 (6): 794-801.
- [4] LU J, MOORE R E, SPICER S K, et al. Streptococcus agalactiae npx is required for survival in human placental macrophages and full virulence in a model of ascending vaginal infection during pregnancy [J]. *mBio*, 2022, 13 (6): e0287022.
- [5] 焦广云, 张桂红, 王希涛, 等. 胎膜早破孕妇外周血 PCT、 β -HCG、CRP 水平与新生儿并发症发生的相关性研究 [J]. *医学综述*, 2022, 28 (6): 1245-1249.
- [6] 李赛男, 祁文瑾, 可绕阳, 等. MMPs 和 SAA 在未足月胎膜早破发病机制中的作用 [J]. *昆明医科大学学报*, 2022, 43 (9): 29-33.
- [7] 谢幸. 妇产科学 [M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 340-341.
- [8] 蔡江美, 夏亚娣, 蒋建峰. 彩超监测 RI PI S/D 及新生儿 Apgar 评分对 IFD 严重程度的预测价值 [J]. *中国妇幼保健*, 2023, 38 (12): 2308-2311.
- [9] 曹泽毅. 中华妇产科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 227-231.
- [10] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学 [M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 575-578.
- [11] 中国医师协会新生儿科医师分会循证专业委员会. 新生儿坏死性小肠结肠炎临床诊疗指南 (2020) [J]. *中国当代儿科杂志*, 2021, 23 (1): 1-11.
- [12] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中国医师协会新生儿科医师分会感染专业委员会. 新生儿败血症诊断及治疗专家共识 (2019 年版) [J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57 (4): 252-257.
- [13] 王大鹏, 牛颖颖, 王昕琦, 等. 抗氧化损伤因子在胎膜早破未足月儿胎盘中的表达及作用 [J]. *中国当代儿科杂志*,

2022,24(1):71-77.

[14] 虞湘玲. 足月胎膜早破危险因素及妊娠结局分析[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(6): 1243-1245.

[15] 刘颖娜, 黄小霞. GBS 阳性合并足月胎膜早破孕妇的临床治疗及妊娠结局分析[J]. 海南医学, 2023, 34(14): 2033-2036.

[16] POWELL J M, FRANK Z C, CLARK G V, et al. Expectant management of preterm premature rupture of membranes at 34 weeks: a cost effectiveness analysis[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2022, 35(25): 9136-9144.

[17] RONZONI S, BOUCOIRAN I, YUDIN M H, et al. Guideline No. 430: diagnosis and management of preterm prelabour rupture of membranes[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2022, 44(11): 1193-1208. e1.

[18] SEKIELSKA-DOMANOWSKA M I, MYSZKOWSKI B, CZUBA B, et al. The role of individual blood flow parameters through ductus venosus in the first and second trimesters of pregnancy in predicting the condition of the fetus and newborn[J]. Ginekol Pol, 2022, 93(7): 558-563.

[19] KACEROVSKY M, MATULOVA J, ANDRYS C, et al. Preterm prelabor rupture of membranes without microbial invasion of the amniotic cavity and intra-amniotic inflammation: a heterogeneous group with differences in adverse outcomes[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2022, 35(25): 9145-9156.

[20] SIRE F, PONTHER L, EYRAUD J L, et al. Comparative study of dinoprostone and misoprostol for induction of labor in patients with premature rupture of membranes after 35 weeks[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 14996.

[21] 周丽佳, 陆月梅. 足月胎膜早破孕妇破膜后不同时机引产对母婴结局的影响[J]. 中国计划生育和妇产科, 2018, 10(10): 39-42.

[22] AJAYI S O, MORRIS J, ALEEM S, et al. Association of

clinical signs of chorioamnionitis with histological chorioamnionitis and neonatal outcomes[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2022, 35(26): 10337-10347.

[23] CHIU C P H, FENG Q, CHAEMSAITHONG P, et al. Prediction of spontaneous preterm birth and preterm prelabor rupture of membranes using maternal factors, obstetric history and biomarkers of placental function at 11-13 weeks[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2022, 60(2): 192-199.

[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] FEDUNIW S, PRUC M, CIEBIERA M, et al. Biomarkers for pregnancy latency prediction after preterm premature rupture of membranes: a systematic review[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(9): 8027.

[26] BEHFOROUZ A, DASTGHEIB S A, ABBASI H, et al. Association of MMP-2, MMP-3, and MMP-9 polymorphisms with susceptibility to recurrent pregnancy loss [J]. Fetal Pediatr Pathol, 2021, 40(5): 378-386.

[27] LEE J E, DAN K, KIM H J, et al. Plasma proteomic analysis to identify potential biomarkers of histologic chorioamnionitis in women with preterm premature rupture of membranes[J]. PLoS One, 2022, 17(7): e0270884.

[28] 宋春红, 杨蓉娟, 甄娟, 等. NOD1、SIRT1、IL-1 β 及 MMP-3 与胎膜早破关系的研究[J]. 天津医药, 2020, 48(5): 411-414.

[29] 孙雪, 杨春艳, 马艳丽, 等. 阿托西班牙联合地塞米松对胎膜早破孕妇的治疗效果及对 8-iso-PG、Cor、NE 水平的影响[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(13): 1831-1835.

(收稿日期: 2024-02-14 修回日期: 2024-08-15)

(上接第 3523 页)

[16] 秦贺, 万宝刚, 王洪丽, 等. CT 检查在真菌球型鼻窦炎术前诊断中的临床意义[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2021, 35(5): 32-35.

[17] 卫旭瑛, 蔡慕彬, 白峥嵘, 等. 非侵袭性真菌性上颌窦炎患者 CT 影像学及临床特征的关系[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2020, 18(4): 20-22.

[18] RI H, PEIYAN Z, JIANQI W, et al. Desmoglein 3 gene mediates epidermal growth factor/epidermal growth factor receptor signaling pathway involved in inflammatory response and immune function of anaphylactic rhinitis [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 118: 109214.

[19] KHAN A A, HUAT T J, AL MUTERY A, et al. Significant transcriptomic changes are associated with differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells into neural progenitor-like cells in the presence of bFGF and EGF[J]. Cell Biosci, 2020, 10: 126.

[20] AN X Y, LEE C, FANG Y Q, et al. Immediate nonfunctional loading of implants placed simultaneously using computer-guided flapless maxillary crestal sinus augmentation with bone morphogenetic protein-2/collagen matrix [J]. Clin Implant Dent Relat Res, 2019, 21(5): 1054-1061.

[21] WANG Z, BAO H W, XU Y J. Cnidium lactone prevents bone loss in an ovariectomized rat model through the estrogen- α /BMP-2/Smad signaling pathway [J]. J Gene Med, 2020, 22(8): e3198.

[22] 李洁, 孙雅楠, 解光越, 等. 熊果酸通过 BMP-2/Smad4/Wnt/ β -catenin 信号通路介导对去卵巢大鼠骨量流失的保护作用[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(12): 1810-1814.

(收稿日期: 2024-02-20 修回日期: 2024-06-30)