

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.18.024

早产影响因素及实验室诊断标志物的研究进展*

彭洪霞^{1,2}, 陈森森¹, 盛成林¹综述, 刘明伟^{2△}审校

1. 重庆市万州区妇幼保健院检验科, 重庆 404100; 2. 重庆医科大学检验医学院, 重庆 400016

摘要: 早产是常见的妊娠并发症, 是导致新生儿死亡和健康问题的重要原因。随着我国生育政策的调整, 受高龄孕妇的增加、妊娠间隔改变、妊娠并发症增多等因素的影响, 早产率呈上升趋势。为降低早产率, 提高早产儿存活率, 减少早产相关严重并发症, 需充分分析早产的影响因素, 开发早产的实验室诊断标志物。这对早产高危孕妇的识别、诊断、预防和治疗具有重要意义。该文从早产的预防和诊疗角度出发, 分析了遗传因素、病原微生物感染、母体健康状况等因素对早产的影响, 总结了早产相关实验室诊断标志物的研究进展。通过文献复习, 笔者认为在早产防治中需要综合考虑上述影响因素, 并采取针对性干预措施, 以降低早产率并改善母婴健康状况。此外, 实验室诊断标志物在早产的早期识别、风险评估方面具有一定的价值, 但其临床应用仍需进一步研究和验证。因此, 未来研究应进一步分析早产影响因素的具体发生机制及相互作用, 并通过人工智能及生物信息学手段, 深入挖掘特异的早产生物标志物, 提高早产诊断的准确性, 从而改善母婴健康状况, 以期实现早产的早预防、早诊断和早治疗。

关键词: 早产; 胎盘生长因子; C 反应蛋白; 胰岛素样生长因子结合蛋白 3; 诊断

中图法分类号: R446.1; R714.21

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2025)18-2588-05

Research progress on influencing factors and laboratory diagnostic biomarkers of preterm birth*

PENG Hongxia^{1,2}, CHEN Senmiao¹, SHENG Chenglin¹, LIU Mingwei^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory, Wanzhou District Maternal and Child Health Hospital, Chongqing 404100, China; 2. School of Laboratory Medicine, Chongqing University of Medical Science, Chongqing 400016, China

Abstract: Preterm birth is a common pregnancy complication and a significant cause of neonatal mortality and health problems. Following adjustments to China's fertility policies, the national preterm birth rate has exhibited an upward trend. This increase is influenced by factors such as the rising number of women of advanced maternal age, changes in interpregnancy intervals, and a higher incidence of pregnancy complications. To reduce the preterm birth rate, improve the survival rate of preterm infants, and decrease severe complications associated with preterm birth, it is essential to thoroughly analyze the influencing factors of preterm birth and develop laboratory diagnostic biomarkers. This is crucial for the identification, diagnosis, prevention, and management of high-risk pregnancies for preterm birth. This review focuses on the prevention, diagnosis and treatment of preterm birth. It analyzes the impact of factors such as genetic predisposition, pathogenic microbial infections, and maternal health status on preterm birth, and summarizes the research progress on laboratory diagnostic biomarkers associated with preterm birth. Through literature review, this review indicates that comprehensive consideration of the aforementioned influencing factors and the implementation of targeted interventions are necessary for preterm birth prevention and management, aiming to reduce the preterm birth rate and improve maternal and neonatal health outcomes. Furthermore, laboratory diagnostic biomarkers hold certain value in the early identification and risk assessment of preterm birth; however, their clinical application requires further research and validation. Therefore, future research should further elucidate the specific mechanisms and interactions of the factors influencing preterm birth. Utilizing artificial intelligence and bioinformatics approaches, future studies should also delve into the discovery of specific preterm birth biomarkers to enhance diagnostic accuracy. This will improve maternal and neonatal health outcomes, with the goal of achie-

* 基金项目: 工信部国家卫生健康委员会高端医疗设备推广应用项目(2024TGYY19-01-032); 重庆市科普研究会项目(2024CQKPC029)。

△ 通信作者, E-mail: liumw@cq.edu.cn。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20250904.1519.002\(2025-09-04\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20250904.1519.002(2025-09-04))

引用格式: 彭洪霞, 陈森森, 盛成林, 等. 早产影响因素及实验室诊断标志物的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2025, 22(18): 2588-2592.

ving early prevention, early diagnosis, and early treatment of preterm birth.

Key words: preterm birth; placental growth factor; C-reactive protein; insulin-like growth factor binding protein 3; diagnosis

早产是指妊娠不满 37 周的分娩^[1], 根据早产发生的原因, 可分为自发性早产和治疗性早产。自发性早产主要指胎膜早破引起的早产, 其关键在于预防和治疗胎膜早破。治疗性早产为妊娠并发症引起的、提前终止妊娠的早产, 其关键在于控制基础疾病, 预防妊娠并发症及高危妊娠^[1-2]。另外, 根据孕周的不同可将早产分为晚期早产(34~<37 周)、中期早产(32~<34 周)、极早产(28~<32 周)、超早产(<28 周), 分别占早产的 70%、13%、12% 和 5%^[1]。据报道, 全球每年出生的早产儿约 1 500 万例, 早产是导致新生儿死亡的主要原因。由于患儿身体部分器官尚未发育完全, 多种健康问题频发, 其视听能力、神经发育、认知行为等受损, 早产给家庭和社会带来巨大的经济负担^[3]。因此, 早期筛查早产高危人群已成为围生医学的研究重点。

近年来, 早产相关影响因素及其实验室诊断生物标志物研究取得了极大进展, 但仍面临一定的不足和挑战。目前的研究认为, 早产与遗传因素、病原微生物感染、母体健康状况等密切相关^[4-5]。早产的传统临床诊断方法中, 除超声测量宫颈长度等常用的诊断方法外, 胎儿纤维连接蛋白(fFN)等实验室检测显示出一定的临床价值, 但其诊断能力依然有限。因此, 寻找更加准确、特异的实验室检测指标, 对于早产的防治及降低死亡风险极其重要^[6]。本文重点分析了早产的主要影响因素, 以及早产相关实验室诊断标志物的研究进展, 以期对早产的临床预防和诊疗提供参考。

1 早产的影响因素

早产的影响因素复杂多样, 涉及多种因素和发生机制。遗传因素、病原微生物感染、母体健康状况等与早产密切相关。深入了解上述影响因素有助于早产的早期筛查, 这对于加强围生期保健, 改善妊娠结局, 降低早产风险, 保障母婴安全具有重要意义。

1.1 遗传因素 遗传因素是早产发生的重要原因之一, 其机制包括基因-基因相互作用、基因-环境相互作用以及特定基因变异等对早产风险的影响。研究表明, 母体和胎儿的遗传因素共同作用, 可能构成 30% 以上的早产风险。一项研究结果表明, 遗传效应可能占早产风险的 25%, 有早产家族史的孕妇具有更高的早产风险^[7]。此外, 有关双胞胎妊娠的研究结果表明, 遗传因素与早产之间存在直接联系, 其早产遗传率为 15%~35%^[8]。

影响早产的遗传因素主要包括早产家族史、基因变异和基因多态性。这些因素通过影响孕妇的激素水平、子宫收缩力及胎盘功能等间接增加了早产的风险^[9]。在早产家族史方面, 早产孕妇直系亲属的早产

风险概率增加了 34%。在基因变异方面, CRHR1 基因和 CYP2E1 等基因变异与早产显著相关^[10]。另外, 全基因组关联研究(GWAS)发现 EBF1、EEFSEC 和 AGTR2 等基因的变异与早产密切相关^[11]。基因的变异可能导致孕妇体内激素水平异常、子宫收缩力增加等情况的发生, 从而引起早产^[7]。在基因多态性方面, 母体补体受体 1(CR1)基因的一个单核苷酸多态性(SNP)位点与早产风险显著相关。

早产的遗传因素涉及母体基因组、表观遗传学及环境因素的复杂交互作用。母体的遗传背景如家族史、特定基因多态性等是早产的重要风险因素, 而表观遗传学变化和环境暴露则进一步加剧了这种风险。未来应关注遗传因素与环境暴露的交互作用, 并探索潜在的干预靶点, 以降低早产的发生率及对母婴健康的长期影响。

1.2 病原微生物感染 病原微生物感染是导致早产的主要原因之一。现有研究结果表明, 大约 50% 的早产与感染有关^[12]。细菌、病毒和真菌等微生物可引起宫内炎症, 激活母体和胎儿的促炎症信号级联反应, 诱导促炎症趋化因子和细胞因子的产生, 促进前列腺素生成和子宫肌层收缩从而导致早产^[12]。引起生殖道感染的病原微生物通过激活蜕膜和胎儿的细胞因子, 刺激前列腺素生成和中性粒细胞趋化, 破坏胎盘屏障, 导致宫颈软化和子宫收缩, 引发早产。

在众多生殖道感染病原微生物中, 定植于孕妇生殖道或泌尿道的 B 族链球菌(GBS)是最常见的条件致病菌。其通过无症状定植发展为侵袭性感染时, 黏附因子和侵袭因子附着在宿主细胞上并引发炎症反应。GBS 感染可从泌尿道或生殖道上行至子宫和胎盘, 引起子宫内感染和绒毛膜炎, 刺激前列腺素类物质的生成, 从而引起胎盘炎症、子宫收缩、宫颈变短和胎膜早破, 最终导致早产^[13]。GBS 感染还与胎儿肺炎、败血症和脑膜炎等密切相关, 进一步增加了早产风险。另外, 加德纳菌、解脲支原体和人形支原体等多种微生物常引起孕妇下生殖道感染。上述病原微生物产生的酶通常破坏母体生殖道的宿主防御体系, 增加了宫内感染的机会, 进一步增加了早产风险。此外, 引起宫颈或生殖道感染的病原微生物, 如滴虫、真菌、衣原体、支原体等通过上行感染和血液传播进入胎儿体内, 造成胎儿生长受限, 并可能导致胎盘功能减退或产生蛋白水解酶, 降低胎膜强度, 影响胎儿的营养输送。上述病原微生物通过污染羊水或直接感染胎膜和胎盘, 导致绒毛膜羊膜炎和胎膜早破, 从而引发早产^[14]。

病原微生物感染通过多种机制影响早产的发生, 包括生殖道感染、全身感染、炎症介质的激活、免疫反

应失衡以及微生物群失衡等,这些因素共同作用,增加了早产的风险,并对母婴健康产生重大影响。

1.3 母体健康状况 母体健康状况与早产之间存在密切关系。孕妇的健康状况、疾病及不良生活方式等因素都会显著增加早产风险^[1]。妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、心脏病和系统性红斑狼疮及其并发症,改变了胎盘的功能,导致胎儿的营养供应不足,从而增加早产风险^[1]。

研究表明,妊娠期高血压孕妇发生早产的概率显著高于血压正常的孕妇。高血压可导致胎盘功能减退、胎盘供血不足,影响胎儿营养物质供应,从而引起胎儿生长受限和早产^[15]。子痫前期是妊娠期高血压疾病的一种严重形式,进一步增加了早产的风险,并增加了胎儿围生期的死亡率^[16]。同样,妊娠期糖尿病与早产密切相关,其早产概率明显高于对照人群。高血糖状态可引发羊水过多或巨大儿,增加难产风险,间接影响早产的发生^[17]。另外,心脏病在孕期可能通过影响母体的整体健康状况,间接增加了早产的可能性。除上述基础疾病外,孕妇的生活方式,如吸烟、酗酒、营养不良、过度劳累和心理压力等也可诱发早产^[1]。因此,预防早产需要从多方面入手,包括加强孕期保健、改善营养状况、减少心理压力、提高社会支持水平以及避免不良生活习惯。同时,对于高龄孕妇、多胎妊娠等高危人群,应加强监测和干预,以降低早产风险并保障母婴健康。

综上所述,遗传因素、病原微生物感染和母体健康状况是影响早产风险的主要因素。其中,遗传因素通过调控炎症反应、子宫发育等途径增加早产风险;病原微生物感染通过炎症反应、免疫系统紊乱和直接感染等方式促进早产;母体健康状况则通过慢性疾病、营养不良和精神压力等途径间接增加早产风险。另外,上述多种影响因素之间的相互作用进一步加剧了早产的发生风险。因此,针对上述因素的早期干预和管理对于降低早产具有重要意义。

2 早产实验室筛查相关标志物

近年来,在早产的实验室诊断研究方面,分析宫内环境和胎儿状况,探讨早产的发生机制和诊断指标,已成为当前早产防治的主流研究方向。目前已筛选出具有一定诊断潜力的新型生物标志物。其中,早产风险相关的血清蛋白标志物有胎盘生长因子(PLGF)、C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、胰岛素样生长因子结合蛋白 3(IGFBP-3)、血清钙调节蛋白-1、性激素结合球蛋白(SH-BG)、血清甲胎蛋白(AFP)、妊娠相关蛋白-A(PAPP-A)等^[18-19]。对自发性早产有一定诊断价值的血浆蛋白包括:脂质结合蛋白(LBP)、巨噬细胞炎症蛋白-1 α (MIP-1 α)等^[20]。人绒毛膜促性腺激素(hCG)、游离雌三醇等激素指标也有一定的诊断价值^[21]。核酸标志物方面,基质细胞衍生因子-1 α (SDF-1 α)、可溶性晚期糖基化终末产物受体(sRAGE)、游离胎儿 DNA 等

在评估早产风险、胎儿健康状况以及指导临床决策方面具有重要的价值。此外,EBF1 基因 mRNA 水平与自发性早产和胎儿健康状况显著相关^[22]。甘油磷脂、鞘脂、花生四烯酸等代谢产物也可以用于判断胎龄及评估早产风险^[23];细胞因子 IL-27 在早产孕妇血清中表达水平升高^[24];宫颈分泌物中的胰岛素样生长因子结合蛋白 1(IGFBP-1)常用于早产诊断^[25]。

尽管这些生物标志物在早产诊断方面具有潜力,但其临床应用仍需进一步研究和验证。因此,未来需要探讨早产新型诊断标志物的作用机制,扩大样本量以明确其在早产辅助诊断中的价值,并为临床提供更有效的防治策略。

3 早产实验室指标联合检测

在临床应用中,早产相关单个生物标志物仍然无法实现满意的诊断效能。因此,可以通过多个生物标志物的组合提高诊断的灵敏度和特异度,从而获得比单个指标更高的临床应用价值。目前,在早产筛查相关实验室生物标志物联合诊断模型中,炎症标志物联合检测、宫颈分泌物生化联合检测、代谢物生物标志物联合检测、微小 RNA(miRNA)联合检测表现出较高的诊断价值。

3.1 炎症标志物联合检测 一项基于孕妇血清和羊水炎症标志物的早产研究结果表明,血清 CRP、IL-2 受体及羊水 IL-6 水平升高的孕妇在入院后 14 d 内发生早产的概率明显增加^[26]。该模型的曲线下面积(AUC)为 0.912(95%CI:0.837~0.987),表明其具有较高的诊断效能^[26]。该模型在无症状孕妇中表现尤为出色,其通过分析血清 CRP、IL-2 受体及羊水 IL-6 水平是否超过阈值,能够将早产孕妇精确划分为在入院 2 周内极有可能早产,以及继续妊娠 2 类,从而有助于临床识别早产高风险孕妇,并采取相应干预措施。炎症标志物联合检测具有较高的早期诊断准确度、非侵入性检测等优势,但该模型检测成本较高限制了其临床应用的普及性和实用性。

3.2 宫颈分泌物生化联合检测 在有症状的孕妇中,可通过 fFN、IGFBP-1、IL-6 和 IL-2 受体的联合检测,并结合阴道超声测量宫颈长度,构建宫颈分泌物生化联合检测模型。该模型在识别入院后 14 d 内是否发生早产方面性能良好^[26]。另一项研究分析了羊膜 fFN、hCG 与宫颈长度在中晚期妊娠早产诊断中的价值^[27]。结果显示,上述 3 项指标联合诊断的准确率、灵敏度和特异度分别为 88.5%、91.1% 和 87.6%^[27]。宫颈分泌物生化联合检测模型因高灵敏度和特异度,以及对无症状孕妇也适用的特点,在早产筛查中具有显著优势,但宫颈分泌物标本污染风险高是该模型的主要缺点。

3.3 代谢物联合检测 有研究纳入 127 例孕妇,其中 45 例符合试验要求。于分娩前采集血液及宫颈、阴道分泌物标本。通过 16S rRNA 测序分析阴道菌群,并采用液相色谱-质谱联用技术进行阴道代谢组学

研究。代谢组学分析结果表明,早产孕妇阴道代谢物变化涉及淀粉与蔗糖代谢、精氨酸与脯氨酸代谢、半乳糖代谢、嘌呤代谢、色氨酸代谢及 N-聚糖生物合成等 12 条代谢通路^[28]。一项基于 14 个非靶向代谢组学与早产风险研究的系统综述结果显示,早产孕妇焦谷氨酸、肌酐、组氨酸、肌醇 4 个代谢标志物的水平均低于足月产孕妇^[29],提示这 4 个代谢标志物可用于早产的诊断。

3.4 miRNA 联合检测 有研究报道,对足月分娩、足月未分娩和早产 3 组孕妇的血浆标本进行 miRNA 测序,发现特异度降低的 hsa-miR-150-5p 在早产诊断中显示出较高的准确度和特异度^[30]。hsa-miR-150-5p、hsa-miR-374a-5p 和 hsa-miR-191-5p 在早产母体内显著上调,而 hsa-miR-23b-5p 和 hsa-miR-125a-3p 则显著下调,这些变化为诊断早产提供了新的视角^[30]。在早产诊断模型中,miRNA 标志物的组合表现出不同的灵敏度和特异度。研究表明,miR-519d 单独使用时特异度和灵敏度分别为 97.1% 和 47.1%,与可溶性 FMS 样酪氨酸激酶 1(sFlt-1)结合后特异度和灵敏度分别为 87.1% 和 100.0%^[31]。miR-302b、miR-1253 和 miR-548 在自发性早产孕妇中的表达水平显著降低,而 miR-223 表达水平显著升高^[32]。以上指标与血 hCG、孕酮联合使用时,特异度和灵敏度分别为 90% 和 77.8%^[33]。由此可见,通过组合多个 miRNA 或结合其他生物标志物的方法可以显著提高早产实验室诊断的准确度。未来应结合多组学数据和先进的机器学习算法,以获得更准确、更实用的早产风险诊断模型。

综上所述,炎症标志物组合模型适合用于初步筛查,但需结合其他指标以提高准确度;宫颈分泌物生化检测模型具有非侵入性和高特异度等优点,但标本容易污染;代谢物生物标志物组合模型在准确度和多维度信息整合能力方面表现突出,但解释结果的复杂性尚待解决;miRNA 检测模型具有高特异度和灵敏度,但仍需继续优化。未来研究应结合多种模型的优势,开发综合性的工具,以提高早产实验室诊断的准确性和实用性。

4 结论与展望

据世界卫生组织(WHO)估计,每年全球约有 1 500 万婴儿早产,且绝大多数有可靠数据来源的国家早产率都在上升。早产是全球 5 岁以下儿童死亡的主要原因,每年大约有 100 万儿童死于早产并发症^[34]。幸存的早产儿中,很多人终身残疾,包括脑瘫、学习障碍、视觉和听力障碍等健康问题和生命损失^[35]。近年来,WHO 制定了《每个新生儿:消除可预防死亡的行动计划》《改善早产结果的干预措施建议》等系列策略和指南建议,以探索新的途径来应对早产问题。

本文深入分析了遗传因素、病原微生物感染、母体健康状况等因素对早产的影响;总结了血液、宫颈

分泌物、代谢物和蛋白质等指标在早产实验诊断中的临床意义及应用价值;探讨了炎症标志物联合检测、宫颈分泌物生化联合检测、代谢物联合检测、miRNA 联合检测模型在早产诊断中的灵敏度和特异度。

现阶段关于早产影响因素和实验室诊断标志物的研究取得进展的同时,依然存在诸多问题和挑战,具体表现在以下几个方面:一是生物标志物单一,诊断能力有限。单一生物标志物的灵敏度和特异度较低,需联合多种标志物提高诊断准确度。二是检测方法的标准化和普适性不足。不同实验室和地区的检测方法存在差异,导致结果难以统一互认。三是高通量检测技术的应用成本较高。如代谢组学和基因组学分析需要昂贵的设备和强大的技术支持,限制了其在基层医疗机构的普及和应用。四是个体化诊断模型的缺乏。现有诊断模型多基于群体数据,缺乏针对个体化风险评估的模型。

为解决上述问题、挑战和困难,未来关于早产的临床诊疗研究和发展趋势,将聚焦以下几个方面:

进一步阐明早产影响因素的相互作用机制。未来研究应进一步探讨遗传因素、病原微生物感染、母体健康状况等因素的具体发生机制及相互作用,加强孕期监测和围生期管理。通过妇产科学、神经科学、免疫病理学和流行病学等跨学科合作,深入研究早产的发生机制。基于基因信息、生活方式、环境因素等多维度数据,开发早产风险个性化诊断模型,降低早产发生率。

进一步开发多维生物标志物联合检测模型。单一生物标志物的诊断价值有限,未来研究应关注多种生物标志物的联合检测。炎症标志物与宫颈分泌物、代谢组学数据等多维度实验室诊断模型可能成为主流趋势。持续探索新的生物标志物补充现有模型,从多角度出发,选择合适的生物标志物、整合多组学数据、采用先进建模方法和严格的临床验证,以提高早产实验室诊断的准确率。

进一步利用人工智能与机器学习对早产相关生物标志物数据进行分析,运用神经网络、随机森林模型、深度学习等先进人工智能算法,整合遗传标志、生物标志物、超声检查等多模态数据,并不断优化、迭代升级现有诊断模型,提高早产的早期识别和干预能力,从而改善母婴健康状况。

参考文献

- [1] 中华医学会妇产科学分会产科学组,胡娅莉,杨慧霞. 早产临床防治指南(2024 版)[J]. 中华妇产科杂志,2024,59(4):257-269.
- [2] 薛志伟,刘亚娜,王棵,等. 宫颈托预防自发性早产的单中心前瞻性队列研究[J]. 四川大学学报(医学版),2024,55(4):1007-1013.
- [3] BIELENINIK L, LUTKIEWICZ K, CIESLAK M, et al. Associations of maternal-infant bonding with maternal mental health, infant characteristics and socio-demo-

graphical variables in the early postpartum period: a cross-sectional study[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18, 8517.

[4] TAYLOR J, SHARP A, RANNARD S P, et al. Nano-medicine strategies to improve therapeutic agents for the prevention and treatment of preterm birth and future directions[J]. *Nanoscale Adv*, 2023, 5(7): 1870-1889.

[5] 郭燕平, 徐颂周. 遗传基因在自发性早产中的作用[J]. *国际遗传学杂志*, 2022, 45(6): 484-488.

[6] 马京梅, 杨慧霞, 郭战坤, 等. 阴道分泌物胎儿纤维连接蛋白与宫颈长度联合预测早产的多中心前瞻性研究[J]. *中华围产医学杂志*, 2009, 12(3): 190-193.

[7] 孙雯, 陈敦金. 围孕期及早孕期询问病史了解早产高危因素的重要性[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2023, 39(2): 134-136.

[8] 中国妇幼保健协会双胎妊娠专业委员会. 双胎早产诊治及保健指南(2020 年版)[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2020, 36(10): 949-956.

[9] MEAD E C, WANG C A, PHUNG J, et al. The role of genetics in preterm birth[J]. *Reprod Sci*, 2023, 30, 3410-3427.

[10] 王婷婷, 陈超. 早产的病因及危险因素研究进展[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2014, 29(7): 548-550.

[11] ZHANG G, FEENSTRA B, BACELIS J, et al. Genetic associations with gestational duration and spontaneous preterm birth[J]. *New Engl J Med*, 377(12): 1156-1167.

[12] 雷娟, 谢莹莺. 炎症反应在早产中的病因及发病机制[J]. *临床医学进展*, 2023, 13(12): 19639-19642.

[13] LIU Y X, LIU J H. Group B streptococcus: virulence factors and pathogenic mechanism [J]. *Microorganisms*, 2022, 10(12): 2483.

[14] GIGI R M S, BUITRAGO-GARCIA D, TAGHAVI K, et al. Vulvovaginal yeast infections during pregnancy and perinatal outcomes: systematic review and Meta-analysis [J]. *BMC Womens Health*, 2023, 23(1): 116.

[15] DOS PASSOS JUNIOR R R, DE FREITAS R A. Protein O-GlcNAcylation as a nutrient sensor signaling placental dysfunction in hypertensive pregnancy[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 3: 1032499.

[16] AN H, JIN M, LI Z W, et al. Impact of gestational hypertension and pre-eclampsia on preterm birth in China: a large prospective cohort study[J]. *BMJ Open*, 2022, 12(9): e058068.

[17] 覃珍华, 黄波. 非编码 RNA 对妊娠期糖尿病发生发展的调控作用[J]. *临床医学进展*, 2024, 14(6): 1288-1295.

[18] 张馨月. 胎盘生长因子二次检测对疑似子痫前期且有早产风险孕妇围产期结局的影响: 一项多中心、平行组、有效性随机对照试验[J]. *中华围产医学杂志*, 2024, 27(5): 410-414.

[19] WIRESTAM L, PIHL S, SALEH M, et al. Plasma C-reactive protein and pentraxin-3 reference intervals during normal pregnancy[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 722118.

[20] AUNG M T, YU Y, FERGUSON K K, et al. Prediction and associations of preterm birth and its subtypes with eicosanoid enzymatic pathways and inflammatory markers[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 17049-17066.

[21] 何洁, 刘玉娟, 罗丽华, 等. 孕中期胎盘功能监测指标的临床研究[J]. *中国当代医药*, 2024, 31(26): 76-79.

[22] ZHOU G, HOLZMAN C, HENG Y J, et al. EBF1 gene mRNA levels in maternal blood and spontaneous preterm birth[J]. *Reprod Sci*, 2020, 27(1): 316-324.

[23] 王意. 孕早期血浆脂质代谢物与妊娠期糖尿病的关联及脂质的潜在中介作用研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2022.

[24] 梅又文. IL-27 介导免疫炎症在早产中的作用及机制研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2021.

[25] 杨录波, 杨秀莲, 钟羨, 等. 孕妇阴道分泌物 fFN、IGFBP-1 联合检测预测早产及胎膜早破的临床价值[J]. *医师在线*, 2023, 13(6): 23-25.

[26] HADZI L M, MARKOVA A D, STEFANOVIC M, et al. Combination of selected biochemical markers and cervical length in the prediction of impending preterm delivery in symptomatic patients[J]. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2016, 43(1): 154-160.

[27] 王晓梅, 秦智娟, 曹璐. 孕中、晚期胎儿纤维连接蛋白、人绒毛膜促性腺激素联合孕宫颈长度对预测早产儿的价值分析[J]. *蚌埠医学院学报*, 2021, 46(3): 313-316.

[28] ZHANG J, LI L, ZHANG M, et al. Distinct vaginal microbiome and metabolome profiles in women with preterm delivery following cervical cerclage[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2025, 15: 1444028.

[29] CARTER R A, PAN K, HARVILLE E W, et al. Metabolomics to reveal biomarkers and pathways of preterm birth: a systematic review and epidemiologic perspective [J]. *Metabolomics*, 2019, 15: 124.

[30] KONDRACKA A, STUPAK A, RYBAK K M, et al. MicroRNA associations with preterm Labor-A systematic review[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(7): 3755-3777.

[31] SELVARAJAN S, RAMALINGAM J M, KUMAR D S. Advancing diagnostics: integrating microRNA profiling and protein markers in ectopic pregnancy detection[J]. *Gynecology and Obstetrics Clinical Medicine*, 2024, 4(3): 167-173.

[32] CORDIER A G, ZERBIB E, FAVIER A, et al. Value of Non-coding RNA expression in biofluids to identify patients at low risk of pathologies associated with pregnancy [J]. *Diagnostics*, 2024, 14: 729.

[33] 靳和玥, 张怡敏, 陶芳标, 等. 早产预测的血液生物标志物研究进展[J]. *中国生育健康杂志*, 2023, 34(4): 373-376.

[34] CHOWDHURY M. Prematurity management-needs priority attention[J]. *Bangladesh J Child Health*, 2021, 45(3): 168-171.

[35] WU Y, YUAN J, YUAN Y L, et al. Effects of ambient temperature and relative humidity on preterm birth during early pregnancy and before parturition in China from 2010 to 2018: a population-based large-sample cohort study[J]. *Front Public Health*, 2023, 11: 1101283.