DOI:10.16016/j.1000-5404.202105056

未足月胎膜早破孕妇预防使用抗生素的停药指征探讨

郑明昱[1],董 路[2],易淑华[3],严小丽[3],常 青[3] 400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院:药学部[1],妇产科[3];400037 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院药学部[2]

[**摘要**] **目的** 探讨未确诊感染的未足月胎膜早破(preterm premature rupture of membranes,PPROM)孕妇产前抗生素停药指征及其与母婴结局的相关性。**方法** 回顾性分析2015年1月至2019年12月在我院产科住院分娩的PPROM孕24~33^{+6}周期待保胎的孕妇121例,按是否具有感染高危因素及母婴结局将病例分为A组(低危无不良结局组)、B组(低危不良结局组)、C组(高危无不良结局组)和D组(高危不良结局组)。收集临床资料并行单因素分析和多因素Logistic回归分析。**结果** 单因素分析显示:A、B组间,停用抗生素时降钙素原(PCT)、C反应蛋白(CRP)及血红蛋白(Hb)差异有统计学意义($P<0.05$)。C、D组间,停用抗生素时疗程、中性粒细胞数/淋巴细胞数比值(NLR)及CRP差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素分析显示:低危组停用抗生素时CRP升高(5~30 mg/L,>30 mg/L),发生不良母婴结局风险增加($OR=2.227$,95%CI:0.689~7.205;$OR=14.000$,95%CI:1.471~133.233)。高危组停用抗生素时CRP升高(5~30 mg/L,>30 mg/L)或疗程过短(<3 d),发生不良母婴结局风险增加($OR=1.508$,95%CI:0.452~5.024;$OR=14.278$,95%CI:1.526~133.570;$OR=4.045$,95%CI:1.341~12.199)。**结论** CRP可用于指导PPROM保胎孕妇的抗生素使用。对于具有感染高风险的PPROM孕妇,抗感染疗程与母婴结局相关,疗程最短不应少于3 d。

[**关键词**] 未足月胎膜早破;抗生素;停药;指征;母婴结局
[**中图法分类号**] R714.433;R969.3;R978.1 [**文献标志码**] A

Indications of antibiotic withdrawal in patients with preterm premature rupture of membranes

ZHENG Mingyu[1], DONG Lu[2], YI Shuhua[3], YAN Xiaoli[3], CHANG Qing[3] [1]Department of Pharmacy, [3]Department of Obstetrics and Gynecology, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038; [2]Department of Pharmacy, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400037, China

[**Abstract**] **Objective** To explore the indications of prenatal antibiotic withdrawal and its correlation with maternal and infant outcomes of preterm premature rupture of membranes (PPROM) without infection. **Methods** Clinical data of 121 patients with PPROM between 24 and 33^{+6} gestational weeks expecting to prolong latency in our hospital between January 2015 and December 2019 were collected and retrospectively analyzed. According to having high risk factors for infection or not and maternal and infant outcomes, they were divided into group A (low-risk but without adverse outcome), group B (low-risk with adverse outcome), group C (high-risk but without adverse outcome) and group D (high-risk with adverse outcome). Univariate analysis and multivariate logistic regression analysis were performed for statistical analysis. **Results** The results of univariate analysis showed that there were statistical differences in procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP) and hemeglobin (Hb) between group A and B at discontinuation of antibiotics ($P<0.05$). Significant differences were seen in duration of antibiotics use, neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and CRP

[**通信作者**] 常 青,E-mail:cqli99@126.com

1000-5404/Copyright © 2021, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

between group C and D at antibiotics discontinuation ($P<0.05$). Multivariate analysis indicated that when antibiotics were discontinued, the low-risk groups had CRP (5~30 mg/L, >30 mg/L) increased and increased risk of adverse maternal and infant outcomes ($OR=2.227$, 95%CI: 0.689~7.205; $OR=14.000$, 95%CI: 1.471~133.233); while for the high-risk groups, CRP was elevated (5~30 mg/L, >30 mg/L) or short course of treatment (<3 d), and the incidence of adverse maternal and child outcomes was increased ($OR=1.508$, 95%CI: 0.452~5.024; $OR=14.278$, 95%CI: 1.526~133.570; $OR=4.045$, 95%CI: 1.341~12.199). **Conclusion** CRP can be used to guide the use of antibiotics in PPROM patients. For those at high risk of infection, the duration of anti-infection therapy is associated with maternal and infant outcomes and should be maintained at least longer than 3 d.

[**Key words**] preterm premature rupture of membranes; antibiotics; antibiotic withdrawal; indications; maternal and infant outcomes

Corresponding author: CHANG Qing, E-mail: cqli99@126.com

临产前胎膜自然破裂称为胎膜早破(premature rupture of membranes,PROM),未达到37周发生者为未足月胎膜早破(preterm premature rupture of membranes,PPROM),PROM与感染互为因果[1-2]。使用抗生素可以有效延长PPROM潜伏期,减少绒毛膜羊膜炎发生率,降低不良母婴结局概率。国内外指南均推荐PPROM使用抗生素,但合理用药天数一直存在争议,包括≤7、10 d及用至分娩等[2-5]。实际工作中,为保障母婴安全、同时避免过度治疗,医师往往根据患者感染症状和体征、感染指标及抗生素使用疗程判断是否停用抗生素,但不确定因素较多。PPROM常伴发亚临床感染,临床症状及常规感染指标无明显异常,因此需要敏感度高、参考意义大的指标来指导抗生素停用。国内研究发现:年龄、孕次、血红蛋白数目(Hb)、血小板数目/淋巴细胞数目(PLR)为PPROM的独立危险因素,但这些因素与PPROM孕妇不良母婴结局关系尚不明确[6]。为发现可用于指导合理应用抗生素的参考数据,并探讨其与母婴结局的关系,促进抗生素个体化合理使用,本研究收集我院近5年PPROM孕妇临床资料,分析产前抗生素停用指征与母婴结局的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般情况

本研究为单中心回顾性研究,选取2015年1月至2019年12月陆军军医大学第一附属医院产科住院的PPROM孕妇作为研究对象。纳入标准:(1)指南建议:孕周<24周母儿感染、胎儿发育不良等并发症风险大,不主张继续妊娠;≥34周早产儿存活率接近足月儿,不宜继续保胎[2]。故本研究纳入的均为PPROM中孕24周~33^{+6}周期待保胎、未明确诊断感染的病例。(2)无危及母儿生命的严重妊娠期合并症、并发症,如高血压、肝病、重度贫血等[7]。(3)入院时评估无明显感染。(4)分娩或终止妊娠前因胎膜早破入院次数≤1次。(5)孕妇最终在我院分娩或终止妊娠。排除临床资料不全的病例。本研究经陆军军医大学第一附属医院伦理委员会批准(批件号KY2021057)。

1.2 分组标准

我国胎膜早破指南指出:胎膜早破后,B族溶血性链球菌(GBS)易发生上行性感染,子宫颈环扎术是PPROM高危因素,破膜后子宫颈环扎线显著增加感染的发生率[2]。因此,对于PPROM孕妇,GBS筛查阳性及宫颈环扎术后均是发生母儿感染的危险因素。婴儿死亡率、母亲产后出血和感染的风险增加均与孕妇体质量指数增加相关,研究显示母亲肥胖(BMI≥30 kg/m^2)与PPROM后新生儿死亡及母亲发生绒毛膜羊膜炎的风险增加相关[8-10]。妊娠期糖尿病会增加母体并发症的发生率,如早产、胎膜早破、绒毛膜羊膜炎、阴道分娩的创伤性并发症及先兆子痫等。ZHANG等[11]的研究显示妊娠期糖尿病与阴道菌群异常相关,可导致早产、胎膜早破和绒毛膜羊膜炎发生风险增加。据文献报道PPROM孕妇破膜18 h后入院,其新生儿发生脓毒症的风险增加[12]。根据文献报道将感染高危因素归纳为:(1) BMI≥30 kg/m^2;(2)妊娠期糖尿病;(3)来院治疗前阴道流液>18 h;(4)GBS筛查阳性;(5)宫颈环扎术后。按是否具有感染高危因素将病例分为低危组和高危组。根据母婴结局将低危、高危组再次分组,分为A组(低危无不良结局组)、B组(低危不良结局组)、C组(高危无不良结局组)和D组(高危不良结局组)。无不良结局指婴儿出生后母、婴均无特殊,不良结局指母、婴继发与感染相关的并发症甚至死亡,详见1.4分析指标。

1.3 孕妇管理方法

本研究收集的所有病例,孕妇均依照2015年中华

医学会(CMA)胎膜早破指南按 PPROM 规范化管理。孕妇入院后详细告知病情风险,监测孕妇脉搏、心率、血压、体温、血常规、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、胎心、胎位、羊水量、阴道流液及宫缩等。2015-2017 年入院的患者治疗观察过程中诊断或疑似绒毛膜羊膜炎者筛查 GBS,2018-2019 年入院的患者常规筛查 GBS。患者入院立即给予抗菌药物预防感染。若 GBS 筛查阳性,根据药敏结果选择适宜的抗菌药物;无药敏结果参考则使用常规方案:注射用头孢唑林钠 2 g,每 12 小时静脉滴注 1 次,头孢过敏患者使用注射用盐酸克林霉素 0.6 g,每 12 小时静脉滴注 1 次。若无感染症状,血常规、PCT 及 CRP 无明显异常,停用抗生素,一般疗程为 3 d。如治疗观察中诊断或疑似绒毛膜羊膜炎则调整抗感染方案、适时终止妊娠;胎儿娩出后胎盘送病理检查。绒毛膜羊膜炎的诊断标准参照 2015 年 CMA 胎膜早破指南。其他常规处理:根据孕妇孕周及病情进行保护胎儿神经、促胎肺成熟、抑制宫缩等处理。对于妊娠期糖尿病孕妇除以上处理外,还须常规监测血糖水平,进行饮食管理,必要时进行胰岛素治疗等[2]。

1.4 分析指标

对符合纳入标准的病例采用回顾性研究方法,收集抗生素停用指征和母婴结局。抗生素停用指征(均为抗生素停用时的数据)包括:抗生素使用疗程、阴道流液时间、体温、白细胞数目(WBC)、淋巴细胞数目/单核细胞数目(LMR)、中性粒细胞数目/淋巴细胞数目(NLR)、CRP、Hb、PLR 及 PCT。母亲结局包括:产后无特殊、产后出血、临床诊断或胎盘病理提示绒毛膜羊膜炎、脓毒症(诊断标准参照《脓毒症和感染性休克第三版国际共识定义》)及切口愈合欠佳或不良等[13-14]。新生儿结局包括:出生后无特殊、早产儿、新生儿肺炎、新生儿呼吸窘迫综合征、低出生体质量儿、早产儿脑损伤及死胎等。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析。定量资料符合正态分布采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;不符合正态分布采用中位数(四分位数间距)[M(Q)]表示,两组间比较采用 Mann Whitney U 检验。定性资料采用频数和率表示,两组间比较使用 χ^2 检验。有统计学差异的指征行多因素 Logistic 回归分析。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2015 年 1 月至 2019 年 12 月在陆军军医大学第一附属医院产科确诊入院的孕 24 周~33^{+6} 周 PPROM 孕妇共 171 名,最终 121 名纳入研究。低危、高危组病例分别为 56 和 65 例,高危组病例中宫颈环扎术后 2 例。共确诊绒毛膜羊膜炎 9 例,胎盘病理均提示中性粒细胞浸润或绒毛膜羊膜炎。

2.1 孕妇临床资料对比

A 组和 B 组、C 组和 D 组孕妇年龄、初产率、孕周、BMI 和阴道流液时间差异均无统计学意义。见表 1、2。

2.2 停用指征与母婴结局的单因素分析

A、B 组比较,PCT、CRP 及 Hb 差异有统计学意义(P<0.05)。C、D 组比较,抗生素使用疗程、CRP 及 NLR 差异有统计学意义(P<0.05),见表 3、4。

表 1 低危无不良结局组和不良结局组孕妇临床资料对比 [$\bar{x}\pm s$,M (Q)]

组别	n	年龄/岁	初产率[n(%)]	孕周/周	BMI/kg·m^{-2}	阴道流液时间/h
低危无不良结局组(A 组)	26	29.62±4.45	15(57.69)	30.13±2.40	25.64(2.95)	3.00(8.00)
低危不良结局组(B 组)	30	28.73±5.39	13(43.33)	28.79±2.80	24.24(5.18)	5.50(5.00)
统计量		0.661[c]	1.149[b]	1.911[c]	−1.586[a]	−0.916[a]
P		0.512	0.284	0.061	0.113	0.360

流液时间:患者出现阴道流液到开始使用抗生素的时间;a:Z 值;b:χ^2 值;c:t 值

表 2 高危无不良结局组和不良结局组孕妇临床资料对比 [$\bar{x}\pm s$,M (Q)]

组别	n	年龄/岁	初产率[n(%)]	孕周/周	BMI/kg·m^{-2}	阴道流液时间/h
高危无不良结局组(C 组)	32	30.69±5.54	22(68.80)	31.05(3.25)	26.47±3.57	8.00(192.50)
高危不良结局组(D 组)	33	32.18±4.80	15(45.50)	29.60(7.00)	25.83±3.35	48.00(90.50)
统计量		−1.164[c]	3.596[b]	−1.884[a]	0.752[c]	−1.585[a]
P		0.249	0.058	0.060	0.455	0.113

流液时间:患者出现阴道流液到开始使用抗生素的时间;a:Z 值;b:χ^2 值;c:t 值

表 3 低危无不良结局组和不良结局组抗生素停用时相关指征对母婴结局的影响[$\bar{x}\pm s$,M (Q)]

组别	n	阴道流液[n(%)]	体温/℃	疗程/d	PCT/ng·mL^{-1}	CRP/mg·L^{-1}	Hb/g·L^{-1}	PLR	LMR	NLR	WBC/10^9·L^{-1}
A 组	26	18(69.23)	36.60(0.30)	2.25(4.25)	0.05(0.05)	3.69(5.43)	109.77±11.01	102.38(91.94)	2.74±0.70	5.28(5.05)	11.36±3.26
B 组	30	27(90.0)	36.60(0.40)	2.50(2.13)	0.07(0.06)	16.15(32.76)	101.80±11.48	123.86(88.24)	2.29±1.00	6.05(7.47)	13.14±4.77
统计量		3.806[b]	−0.193[a]	−0.603[a]	−2.540[a]	−2.752[a]	2.639[c]	−1.035[a]	1.923[c]	−1.101[a]	−1.603[c]
P		0.051	0.847	0.547	0.011	0.006	0.011	0.301	0.060	0.271	0.115

a:Z 值;b:χ^2 值;c:t 值

表 4 高危无不良结局组和不良结局组抗生素停用时相关指征对母婴结局的影响[$\bar{x}\pm s$,M (Q)]

组别	n	阴道流液[n(%)]	体温/℃	疗程/d	PCT/ng·mL^{-1}	CRP/mg·L^{-1}	Hb/g·L^{-1}	PLR	LMR	NLR	WBC/10^9·L^{-1}
C 组	32	23(71.88)	36.60(0.30)	3.00(2.50)	0.05(0.04)	2.89(5.62)	108.69±13.99	109.15(62.93)	2.86(1.44)	4.21(2.81)	10.29±2.87
D 组	33	22(66.67)	36.70(0.30)	2.00(1.75)	0.06(0.05)	6.40(39.24)	105.36±10.01	120.37(59.86)	2.42(1.46)	5.50(4.04)	11.27±3.85
统计量		0.207[b]	−0.673[a]	−2.685[a]	−0.820[a]	−2.703[a]	1.104[c]	−1.102[a]	−1.955[a]	−2.152[a]	−1.159[c]
P		0.649	0.501	0.007	0.412	0.007	0.274	0.270	0.051	0.031	0.251

a:Z 值;b:χ^2 值;c:t 值

表 5 低危组抗生素停用时相关指征与不良母婴结局关系多因素 Logistic 回归分析

指标	B	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
停药时 CRP/mg·L^{-1}						
<5					1.000	
5~30	0.801	0.599	1.787	0.181	2.227	0.689~7.205
>30	2.639	1.150	5.271	0.022	14.000	1.471~133.233

表 6 高危组抗生素停用时相关指征与不良母婴结局关系多因素 Logistic 回归分析

指标	B	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
停药时 CRP/mg·L^{-1}						
<5					1.000	
5~30	0.411	0.614	0.447	0.504	1.508	0.452~5.024
>30	2.659	1.141	5.432	0.020	14.278	1.526~133.570
停药时疗程/d						
<3	1.398	0.563	6.158	0.013	4.045	1.341~12.199

2.3 多因素 Logistic 回归分析

低危组停用抗生素时 CRP 升高(5~30 mg/L,>30 mg/L),发生不良母婴结局的风险显著增加(OR=2.227,95%CI:0.689~7.205;OR=14.000,95% CI:1.471~133.233)。高危组停用抗生素时 CRP 升高(5~30 mg/L,>30 mg/L)或疗程过短(<3 d),发生不良母婴结局的风险显著增加(OR=1.508,95%CI:0.452~5.024;OR=14.278,95%CI:1.526~133.570;OR=4.045,95%CI:1.341~12.199),见表 5、6。

3 讨论

PROM 是导致孕妇产科住院的常见因素,针对这类患者,如何合理应用抗生素预防感染仍是临床上争议较多的问题。笔者研究发现 PPROM 在抗生素使用上同样存在一些问题[15]。PPROM 主要并发症之一是早产,早产儿会出现新生儿呼吸窘迫综合征、颅内出血和坏死性小肠结肠炎等。美国 2020 年《胎膜早破临床指南》指出如无母胎禁忌,PPROM 选择期待治疗是合理的[4]。但期待治疗增加母体宫内感染风险,准确评估感染状况、合理有效的抗感染可在保证获益的同时降低风险。目前 PPROM 使用抗生素的一般原则是患者期待保胎过程中使用氨苄青霉素联合红霉素静脉滴注 48 h,其后改为阿莫西林联合红霉素口服 5 d。青霉素过敏的孕妇,可单独口服红霉素 10 d[2]。本院医师通常据以往经验和 GBS 药敏结果使用头孢唑林钠,头孢过敏患者使用克林霉素预防感染,若患者无感染症状且感染指标无明显异常,即停用抗生素,存在因感染评估不准确导致抗生素使用疗程不足而影响母婴结局的情况。

密切监测绒毛膜羊膜炎的感染指标(如体温、CRP、WBC 及 PCT 等),有助于降低母婴并发症发生风险[16]。PPROM 孕妇多为隐匿性、局灶性感染,体

征、临床症状及血常规常无明显异常,需要借助 CRP、PCT 等其他临床指标综合评估感染状况。CRP 是一敏感的炎症指标,较 WBC 更具特异性,升高幅度与感染或炎症严重程度呈正相关,CRP 为 10~99 mg/L 时多提示局灶性或浅表性感染[17]。微生物入侵羊膜腔后免疫应答被激活,炎症细胞因子大量释放,炎症细胞因子与早产启动机制相关,也可刺激 CRP 合成增加,故 CRP 与早产、宫内炎性反应或感染有一定联系[18]。本研究结果显示 CRP 升高与母婴不良结局风险增加密切相关,CRP>30 mg/L 时,发生不良预后的风险较 CRP 正常时约增加 13 倍,差异有统计学意义。有研究显示,CRP 与早产、胎膜早破和宫腔感染密切相关,与本研究的结果一致,且本研究得出的结论还提示了风险显著增加时 CRP 的具体数值以供临床参考[19]。STRANAK 等[20]的研究显示,组织学绒毛膜羊膜炎阳性时,母体血清中 PCT 的变化不及脐带血和婴儿体内 PCT 的变化显著,且婴儿体内 PCT 浓度高于脐带血。STRANAK 认为宫腔内有炎症反应或感染时,婴儿体内会产生 PCT,用母体血清中 PCT 浓度不能准确预测 PPROM 孕妇亚临床感染的母婴结局。一篇 2020 年的 Meta 分析显示相较于 PCT,CRP 在诊断绒毛膜羊膜炎时敏感性和特异性更好,该文作者认为评估严重感染时 PCT 参考价值更大[21]。本研究提示 PPROM 孕妇 PCT 轻度升高,76.2%的不良结局病例抗生素停用时 PCT<0.1 ng/mL,其中超半数 PCT≤0.05 ng/mL,分析结果显示 PCT 与 PPROM 母婴结局无显著相关性。本研究收集的病例中体温仅 2 例异常,分别为 37.5 ℃和 38.2 ℃;WBC 均值为 11.26×10^9/L,超过 80%的病例 WBC<15×10^9/L;不同母婴结局组间体温及 WBC 差异无统计学意义。因此,指导 PPROM 抗生素停用时,相较于 PCT、WBC、体温,CRP 的参考意义更大。

本研究结果显示对于高危 PPROM 孕妇,抗生素使用疗程过短会增加母婴不良结局风险。与使用抗生素超过 3 d 的患者相比,不足 3 d 的患者不良预后风险约增加 3 倍,差异有统计学意义。一般情况,抗生素使用 48~72 h 后对初始抗感染方案进行评估,再根据患者情况调整抗感染方案,疗程过短不仅影响治疗效果也影响病情的评估。但期待治疗时间越长,母亲面临的感染风险越大,且长时间使用抗生素存在诱导产生耐药菌的风险,抗感染疗程不宜过长。本院目前在抗生素停用时除了考虑患者感染症状外,更倾向于参考 PCT 值,而本研究显示 PCT 仅轻度升高,且与母婴结局相关性不显著,故在处理隐匿性感染患者时,存在抗生素使用疗程不足的情况。对于高危 PPROM 孕妇疗程不足会显著增加不良母婴结局风险,故针对高风险孕妇建议疗程最短不少于 3 d,且应密切监测 CRP。高旭东等[6]提出 Hb、PLR 为 PPROM 的独立危险因素,但并未确定与母婴不良结局之间的关系,本研究表明在预测不良预后方面,尤其是作为指导抗生素停用的指标时,Hb 和 PLR 的参考意义不大。但本研究纳入的病例中剔除了重度和极重度贫血患者,可能对研究结果有一定影响。本研究为单中心回顾性研究,分析指标纳入不够全面,没有充分覆盖可能的指标,有一定的局限性,需要大样本多中心前瞻性研究来加以验证和完善。

综上所述,预测 PPROM 患者母婴不良结局时 CRP 参考意义较大,可用于指导抗生素停用,当 CRP 升高,尤其>30 mg/L 时,应继续抗感染治疗。对于具有感染高危因素的 PPROM 孕妇,除 CRP 外,抗感染疗程也与母婴结局相关,疗程最短不应少于 3 d,否则不良妊娠结局的风险显著增加。

参考文献:

[1] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 154-155.
XIE X, KONG B H, DUAN T. Obstetrics and gynecology [M]. 9th Edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018: 154-155.

[2] 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): 161-167.
Obstetrics Group, Obstetrics and Gynecology Branch of Chinese Medical Association. Guideline for the diagnosis and management of premature rupture of membranes(2015)[J]. Chin J Obstet Gynecol, 2015, 50(1): 161-167.

[3] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Care of women presenting with suspected preterm prelabour rupture of membranes from 24^{+0} weeks of gestation: Green-top guideline No. 73[J]. BJOG, 2019, 126(9): e152-e166. DOI: 10.1111/1471-0528.15803.

[4] American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins. Prelabor rupture of membranes: practice bulletin number: 217 [J]. Obstet Gynecol, 2020, 135(3): e80-e96. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003700.

[5] SCHMITZ T, SENTILHES L, LORTHE E, *et al*. Preterm premature rupture of the membranes: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF)[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2019, 236: 1-6. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.02.021.

[6] 高旭东, 胡建国, 孙江川. 多因素 logistic 回归分析预测未足月胎膜早破的研究[J]. 重庆医学, 2019, 48(7):

1136-1138, 1144.
GAO X D, HU J G, SUN J C. Multivariate logistic regression analysis for predicting preterm premature rupture of membrane[J]. Chongqing Med, 2019, 48(7): 1136-1138, 1144.

[7] 中华医学会围产医学分会. 妊娠期铁缺乏和缺铁性贫血诊治指南[J]. 中华围产医学杂志, 2014,17(7): 451-454. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2014.07.006.
Perinatal Medicine Branch of Chinese Medical Asseciation. Guideline for the management of iron deficiency and iron deficiency anemia during pregnancy[J]. Chin J Perinat Med, 2014,17(7): 451-454. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2014.07.006.

[8] SEBIRE N J, JOLLY M, HARRIS J P, *et al*. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London[J]. Int J Obes Relat Metab Disord, 2001, 25(8): 1175-1182. DOI: 10.1038/sj.ijo.0801670.

[9] HADLEY E E, DISCACCIATI A, COSTANTINE M M, *et al*. Maternal obesity is associated with chorioamnionitis and earlier indicated preterm delivery among expectantly managed women with preterm premature rupture of membranes[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2019, 32(2): 271-278. DOI: 10.1080/14767058.2017.1378329.

[10] NOHR E A, VAETH M, BECH B H, *et al*. Maternal obesity and neonatal mortality according to subtypes of preterm birth[J]. Obstet Gynecol, 2007, 110(5): 1083-1090. DOI: 10.1097/01.aog.0000286760.46679.f8.

[11] ZHANG X H, LIAO Q P, WANG F Y, *et al*. Association of gestational diabetes mellitus and abnormal vaginal flora with adverse pregnancy outcomes[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(34): e11891. DOI: 10.1097/MD.0000000000011891.

[12] OCVIYANTI D, WAHONO W T. Risk factors for neonatal Sepsis in pregnant women with premature rupture of the membrane[J]. J Pregnancy, 2018, 2018: 4823404. DOI: 10.1155/2018/4823404.

[13] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, *et al*. The third international consensus definitions for Sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.

[14] 黎介寿, 吴孟超. 手术学—总论卷[M]. 北京: 人民军医出版社,1996: 159.
LI J S, WU M C. Operation—pandect[M]. Beijing: People's Military Medical Publishing House,1996: 159.

[15] 郑明昱, 曹莉莉, 易淑华, 等. 抗生素应用时机对足月胎膜早破母婴结局的影响[J]. 第三军医大学学报, 2020, 42(2): 197-201. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201908053.
ZHENG M Y, CAO L L, YI S H, *et al*. Influence of timing of prophylactic antibiotics for premature rupture of membranes on maternal and infant outcomes[J]. J Third Mil Med Univ, 2020, 42(2): 197-201. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201908053.

[16] TCHIRIKOV M, SCHLABRITZ-LOUTSEVITCH N, MAHER J, *et al*. Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome[J]. J Perinat Med, 2018, 46(5): 465-488. DOI: 10.1515/jpm-2017-0027.

[17] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 感染相关生物标志物临床意义解读专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志,2017,40(4): 243-257.
Infectious Diseases Committee of China Medical Education Association. Expert consensus on the interpretation of clinical significance of infection-related biomarkers[J]. Chin J Tubercul Respir Dis, 2017,40(4): 243-257.

[18] 李莉, 陈巧媛. 感染和炎性反应与早产发病机制研究进展[J]. 基础医学与临床, 2018, 38(9): 1348-1351. DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2018.09.027.
LI L, CHEN Q Y. Research progress on infection and inflammatory response in preterm birth[J]. Basic Clin Med, 2018,38(9): 1348-1351. DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2018.09.027.

[19] 万俐, 李翠丽. 血清细胞因子水平与早产、胎膜早破和合并宫腔感染的相关性[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(21): 5226-5228. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2017.21.14.
WAN L, LI C L. Correlation of serum cytokine levels with preterm labor, premature rupture of membranes and complicated uterine infection[J]. Matern Child Heal Care China, 2017, 32(21): 5226-5228. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2017.21.14.

[20] STRANAK Z, FEYEREISL J, KORCEK P, *et al*. Procalcitonin is more likely to be released by the fetus rather than placental tissue during chorioamnionitis[J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czechoslov, 2016, 160(4): 499-502. DOI: 10.5507/bp.2016.041.

[21] AREIA A L, AREIA M, MOTA-PINTO A. Procalcitonin in preterm rupture of membranes: a systematic review and meta-analysis[J]. Arch Gynecol Obstet, 2021, 303(4): 917-924. DOI: 10.1007/s00404-020-05820-y.

(**收稿**:2021-05-14;**修回**:2021-06-30)
(编辑 张 维)