

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.06.030

## 自发性早产的影响因素及血清 fFN、MCP-1、PAF 的预测价值分析\*

李小叶 刘叶君 李慧 李德忠 蒋静

(湖南省妇幼保健院产一科 湖南长沙 410028)

**摘要 目的:**探讨自发性早产的影响因素,分析母体血清胎儿纤维连接蛋白(fFN)、单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)、血小板激活因子(PAF)预测自发性早产的价值。**方法:**选取2019年6月至2020年6月于我院产科门诊产检的300例产妇为研究对象,其中45例发生自发性早产(早产组),255例未发生自发性早产(对照组)。两组受试者均于妊娠30周采集静脉血,检测血清fFN、MCP-1、PAF水平。收集相关资料,采用多因素Logistic回归分析影响自发性早产发生的因素。受试者工作特征曲线(ROC)分析fFN、MCP-1、PAF预测自发性早产的价值。**结果:**单因素分析结果显示早产组体质量指数 $<19\text{ kg/m}^2$ 、辅助生殖技术助孕、早产史、子宫颈手术史、妊娠间隔时间 $<18$ 个月、妊娠期并发胎膜早破、妊娠期并发宫颈缩短、妊娠期间吸烟比例、血清fFN、MCP-1、PAF水平高于对照组( $P<0.05$ )。多因素Logistic回归分析结果显示妊娠期合并胎膜早破、宫颈缩短、早产史、fFN水平偏高、MCP-1水平偏高、PAF水平偏高等,是自发性早产的危险影响因素( $OR>1, P<0.05$ )。fFN、MCP-1、PAF及其联合应用预测自发性早产的曲线下面积(AUC)(0.95CI)分别为0.736(0.480~0.990)、0.713(0.488~0.935)、0.735(0.495~0.967)、0.866(0.782~0.940),联合应用的预测效能高于单独指标。**结论:**妊娠期合并胎膜早破、宫颈缩短、早产史、血清fFN、MCP-1、PAF水平升高是自发性早产的危险因素,联合fFN、MCP-1、PAF水平可预测自发性早产风险。

**关键词:**自发性早产;影响因素;fFN;MCP-1;PAF;预测价值

中图分类号:R714.21 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)06-1142-05

## Influencing Factors of Spontaneous Preterm Birth and Predictive Value Analysis of Serum fFN, MCP-1 and PAF\*

LI Xiao-ye, LIU Ye-jun, LI Hui, LI De-zhong, JIANG Jing

(First Department of Obstetrics, Hunan Maternal and Child Health Hospital, Changsha, Hunan, 410028, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the influencing factors of spontaneous preterm birth, and to analyze the value of maternal fetal fibronectin(fFN), monocyte chemotactic protein 1(MCP-1) and platelet activating factor(PAF) in predicting spontaneous preterm birth. **Methods:** 300 pregnant women who underwent obstetric examination in the obstetric clinic of our hospital from June 2019 to June 2020 were selected as the research object, including 45 cases of spontaneous preterm birth (preterm birth group), 255 cases without spontaneous preterm birth (control group). Venous blood of both groups was collected at 30 weeks of gestation, the levels of serum fFN, MCP-1 and PAF were detected. The related data were collected, and multivariate Logistic regression was used to analyze the factors affecting the occurrence of spontaneous preterm birth. Receiver operating characteristic curve(ROC) was used to analyze the value of fFN, MCP-1 and PAF in predicting spontaneous preterm birth. **Results:** Univariate analysis showed that the body mass index  $<19\text{ kg/m}^2$ , assisted reproductive technology assisted pregnancy, history of preterm birth, history of cervical surgery, pregnancy interval time  $<18$  months, pregnancy complicated with premature rupture of membranes, pregnancy complicated with cervical shortening, the proportion of smoking during pregnancy, and the levels of serum fFN, MCP-1 and PAF in the preterm birth group were higher than those in the control group( $P<0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that pregnancy complicated with premature rupture of membranes, cervical shortening, history of preterm birth, high level of fFN, high level of MCP-1 and high level of PAF were the risk factors of spontaneous preterm birth ( $OR>1, P<0.05$ ). The area under the curve (AUC) (0.95CI) of fFN, MCP-1, PAF and their combined application in predicting spontaneous preterm birth were 0.736 (0.480~0.990), 0.713 (0.488~0.935), 0.735 (0.495~0.967) and 0.866 (0.782~0.940), respectively, the prediction efficiency of combined application was higher than that of single index. **Conclusion:** Pregnancy complicated with premature rupture of membranes, cervical shortening, history of preterm birth, elevated serum levels of fFN, MCP-1 and PAF are the risk factors of spontaneous preterm birth. Combined with the levels of FN, MCP-1 and PAF can predict the risk of spontaneous preterm birth.

**Key words:** Spontaneous preterm birth; Influencing factor; fFN; MCP-1; PAF; Predictive value

**Chinese Library Classification(CLC):** R714.21 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2022)06-1142-05

\* 基金项目:湖南省自然科学基金项目(2019JJ80040)

作者简介:李小叶(1969-),女,硕士,主任医师,研究方向:高危妊娠、新生儿,E-mail: youxiang19980720@163.com

(收稿日期:2021-07-29 接受日期:2021-08-24)

## 前言

早产是全球 5 岁以下儿童死亡的主要原因, 约占所有死亡人数的 16%, 占新生儿死亡人数的 35%<sup>[1]</sup>, 即便是幸存的早产儿也面临呼吸窘迫综合征、支气管肺发育不良、坏死性小肠结肠炎、败血症、喂养困难等并发症, 给医疗系统以及家庭带来巨大的负担<sup>[2]</sup>。自发性早产是最常见的早产类型, 约占全部早产类型的 2/3<sup>[3]</sup>, 由于自发性早产病情异质性以及潜在病因和危险因素的多源性, 因此预测其发生颇具挑战性, 依靠采集母体孕产史、疾病史等已知的流行病学风险因素已不能满足自发性早产预测需求。血清生物学标志物检测方便、创伤小, 可动态反映疾病发生和进展, 在自发性早产中有较高应用价值<sup>[5,6]</sup>。胎儿纤维连接蛋白 (fFN) 是一种存在于羊膜、蜕膜和细胞滋养层中的细胞外基质糖蛋白, 其水平升高与早产风险增加有关<sup>[7]</sup>。炎症信号通路激活是分娩的核心机制, 驱动早产和生理性足月分娩, 单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1) 是一种重要的趋化因子, 可响应炎症细胞因子刺激, 驱使单核细胞积聚于炎症部位, 并诱导分析细胞因子, 促使炎症反应, 现有报道显示 MCP-1 基因多态性与自发性早产易感性增加有关<sup>[8]</sup>。血小板激活因子 (PAF) 是一种有效的炎症反应激活剂, 通过其同源受体 - 血小板激活因子受体 (PTAFR) 转导信号, 诱导炎症以驱动早产的发生<sup>[9]</sup>。本研究拟分析自发性早产的危险因素, 并在基础上探讨 fFN、MCP-1、PAF 与自发性早产的关系及其预测价值, 以期临床预防自发性早产发生提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取 2019 年 6 月至 2020 年 6 月于我院产科门诊产检的 300 例产妇为研究对象, 年龄 22~39 岁, 平均 (34.51±3.02) 岁, 妊娠前体质量指数 18~23 kg/m<sup>2</sup>, 平均 (21.02±1.37) kg/m<sup>2</sup>。纳入标准: ① 单活胎妊娠; ② 建立产建档案, 规律参与产前检查; ③ 知晓本研究并自愿签署同意书。排除标准: ① 双胎或多胎妊娠; ② 合并严重感染性疾病、免疫性疾病; ③ 严重心、肝、肾等

器官功能障碍。自发性早产诊断参考《早产临床诊断与治疗指南 (2014)》标准<sup>[10]</sup>: 妊娠 28 周~36 周出现规律宫缩, 伴宫颈管进行性缩短, 或不伴宫颈管进行性缩短但子宫颈长度 ≤ 20 mm。其中发生自发性早产 45 例 (早产组), 未发生自发性早产 255 例 (对照组)。本研究已经获得我院伦理委员会批准。

### 1.2 实验室检测

两组受试者妊娠 28 周时于我院门诊采集静脉血约 3 mL 缓慢注入干燥试管, 避免震荡, 待血液凝固后, 取上层液低速离心 (3 000 rpm, 半径 15 cm, 时间 5 min), -20℃ 保存备检。采用 SuPerMax 3000FA 型多功能酶标仪 (上海闪谱生物科技有限公司) 运用酶联免疫吸附试验测定血清 fFN、MCP-1、PAF 水平, 试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。

### 1.3 观察指标

通过产检门诊建档资料收集受试者年龄、妊娠前体质量指数、辅助生殖技术助孕者、早产史、子宫手术史、妊娠间隔时间、妊娠期并发症 [宫颈缩短 (子宫颈长度 < 25 mm)、羊水量异常、胎膜早破、阴道炎]、妊娠期间吸烟。

### 1.4 统计学分析

SPSS 25.00 录入和分析数据。计量资料 fFN、MCP-1、PAF 等, 以 Shapiro-Wilk 检验符合正态分布, 以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 采用独立样本 t 检验。计数资料以例 (%) 表示, 采用  $\chi^2$  检验。多因素 Logistic 回归分析发生自发性早产的危险因素 (逐步后退法)。受试者工作特征曲线 (ROC) 分析 fFN、MCP-1、PAF 预测自发性早产发生的价值。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 基线资料以及实验室指标比较

早产组妊娠前体质量指数 < 19 kg/m<sup>2</sup>、辅助生殖技术助孕、早产史、子宫手术史、妊娠间隔时间 < 18 个月、妊娠期并发胎膜早破、妊娠期并发宫颈缩短、妊娠期间吸烟比例高于对照组, 血清 fFN、MCP-1、PAF 水平高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 两组年龄、妊娠期并发羊水量异常指标、妊娠期并发阴道炎比例比较无统计学差异 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。

表 1 基线资料以及实验室指标比较

Table 1 Comparison of baseline data and laboratory indexes

Groups	Preterm birth group (n=45)	Control group (n=255)	$t/\chi^2$	<i>P</i>
Age			0.032	0.859
≥ 30 years	23 (51.11)	134 (52.55)		
< 30 years	22 (48.89)	121 (47.45)		
Prepregnancy body mass index			7.321	0.007
< 19 kg/m <sup>2</sup>	27 (60.00)	98 (38.43)		
≥ 19 kg/m <sup>2</sup>	18 (40.00)	157 (61.57)		
Assisted reproductive technology for pregnancy			7.818	0.005
Yes	18 (40.00)	53 (20.78)		
No	27 (60.00)	202 (79.22)		
History of preterm birth			29.150	
Yes	29 (64.44)	62 (24.31)		

No	16(35.56)	193(75.69)		
History of cervical surgery			7.055	0.008
Yes	12(26.67)	30(11.76)		
No	33(73.33)	225(88.24)		
Pregnancy interval time			6.897	0.009
<18 months	17(37.78)	51(20.00)		
≥ 18 months	28(62.22)	204(80.00)		
Pregnancy complications				
Premature rupture of membranes	21(46.67)	46(18.04)	18.072	0.000
Abnormal amniotic fluid volume	13(28.89)	52(20.39)	1.627	0.202
Cervical shortening	28(62.22)	53(20.78)	33.323	0.000
Colpitis	12(26.67)	45(17.65)	2.022	0.155
Smoking during pregnancy			5.882	0.015
Yes	9(20.00)	21(8.24)		
No	36(80.00)	234(91.76)		
fFN(ng/mL)	102.35± 16.59	20.46± 3.47	70.988	0.000
MCP-1(pg/mL)	205.13± 32.16	152.31± 19.32	15.055	0.000
PAF(ng/mL)	3.16± 0.24	2.13± 0.19	32.144	0.000

2.2 影响自发性早产发病的 Logistic 回归分析

回归设计:建立非条件 Logistic 回归模型,以本研究资料为样本,以自发性早产发病情况为因变量,赋值 1=发病,0=否。以前述单因素分析(表 1)中  $P<0.10$  的指标/因素为自变量,参考因变量危险方向进行赋值(参见表 2)。回归过程采用逐步后退法,以进行自变量的选择和剔除,设定  $\alpha_{剔除}=0.10$ ,  $\alpha_{入选}=0.05$ 。回归结果:妊娠期合发胎膜早破、宫颈缩短、早产史、fFN 偏高、MCP-1 偏高、PAF 偏高是自发性早产的危险影响

因素( $OR>1, P<0.05$ ),详见表 3。

2.3 fFN、MCP-1、PAF 预测自发性早产的价值分析

以早产组为阳性样本 ( $n=45$ ),以对照组为阴性样本 ( $n=255$ ),建立 ROC 诊断分析模型,结果:各指标单独应用时:曲线下面积(AUC)(0.95CI)分别为 0.736(0.480~0.990)、0.713(0.488~0.935)、0.735(0.495~0.967),有一定的预测效能。而各指标联合应用时:AUC(0.95CI)为 0.866(0.782~0.940),预测效能较高。见表 4 和图 1。

表 2 赋值表  
Table 2 Assignment table

Variable	Variable	Regression assignment
Dependent variable	Y	Spontaneous preterm birth 0=no, 1=yes
Independent variable	X1	Prepregnancy body mass index 0= $\geq 19$ kg/m <sup>2</sup> , 1= $<19$ kg/m <sup>2</sup>
	X2	Assisted reproductive technology for pregnancy 0=no, 1=yes
	X3	History of preterm birth 0=no, 1=yes
	X4	History of cervical surgery 0=no, 1=yes
	X5	Pregnancy interval time 0= $\geq 18$ months, 1= $<18$ months
	X6	Pregnancy complicated with premature rupture of membranes 0=no, 1=yes
	X7	Pregnancy complicated with cervical shortening 0=no, 1=yes
	X8	Smoking during pregnancy 0=no, 1=yes
	X9	fFN 0= $<60$ ng/mL, 1= $\geq 60$ ng/mL
	X10	MCP-1 0= $<160$ pg/mL, 1= $\geq 160$ pg/mL
	X11	PAF 0= $<2.2$ ng/mL, 1= $\geq 2.2$ ng/mL

表 3 影响自发性早产发病的 Logistic 回归结果

Table 3 Logistic regression results affecting the incidence of spontaneous preterm birth

Factors	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	OR 0.95CI
Constant	-0.088	0.042	4.346	0.037	-	-
History of preterm birth	1.311	0.328	15.971	0.000	3.709	1.950~7.054
Pregnancy complicated with premature rupture of membranes	0.791	0.278	8.091	0.004	2.206	1.279~3.805
Pregnancy complicated with cervical shortening	1.152	0.359	10.279	0.001	3.165	1.565~6.401
fFN	0.810	0.354	5.239	0.022	2.248	1.123~4.498
MCP-1	0.452	0.147	9.496	0.002	1.572	1.179~2.096
PAF	0.603	0.159	14.323	0.000	1.828	1.338~2.498

表 4 fFN、MCP-1、PAF 预测自发性早产的效能

Table 4 Efficacy of fFN, MCP-1 and PAF in predicting spontaneous preterm birth

Indexes	AUC(0.95CI)	Threshold	Threshold(n/N)	Specificity(n/N)	Youden index	Accuracy(n/N)
fFN	0.736(0.480~0.990)	60 ng/mL	0.778(35/45)	0.702(179/255)	0.480	0.713(214/300)
MCP-1	0.713(0.488~0.935)	160 pg/mL	0.689(31/45)	0.737(188/255)	0.426	0.730(219/300)
PAF	0.735(0.495~0.967)	2.2 ng/mL	0.733(33/45)	0.718(183/255)	0.451	0.720(216/300)
Combined	0.866(0.782~0.940)	-	0.844(38/45)	0.867(221/255)	0.711	0.863(259/300)

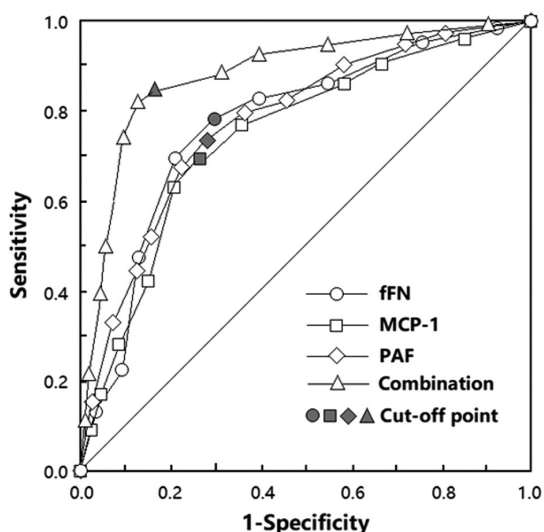


图 1 fFN、MCP-1、PAF 预测自发性早产的 ROC 图

Fig.1 ROC chart of spontaneous preterm birth predicted by fFN, MCP-1 and PAF

### 3 讨论

早产是指妊娠 37 周之前发生的活产，大多数早产是自发性的，多数伴随宫颈缩短、子宫收缩或胎膜破裂等分娩症状<sup>[11]</sup>。自发性早产仍然是全球围产儿发病和死亡的主要原因之一，其治疗需消耗大量医疗资料和巨大医疗支出，给家庭和社会带来沉重的负担。早期发现具有自发性早产风险的妊娠可能有助于实施二级预防，降低自发性早产发病率。目前已知自发性早产的风险因素包括既往早产史、种族、低产妇女体重指数、妊娠合并症、宫颈长度短<sup>[12]</sup>，高龄产妇、前置胎盘、胎盘早剥、胎膜早破、

妊娠期糖尿病、高血压疾病<sup>[13]</sup>，孕妇阴道微生物群紊乱<sup>[14]</sup>等等，尚无一致性结论。

本研究结果显示妊娠期合并胎膜早破、宫颈缩短、早产史是自发性早产的危险因素。胎膜早破是引起早产的主要原因，胎膜早破可引起羊膜腔内感染和子宫内膜炎，促使炎症因子合成，发动宫缩，引起早产，大约三分之一的早产是由胎膜早破引起<sup>[15]</sup>。宫颈缩短提示宫颈扩张，宫颈口扩大，分娩发动和早产风险增加，现有研究证实通过超声测量宫颈长度可预测早产的发生<sup>[16]</sup>。既往有早产史女性发生复发性早产的风险显著增加，尤其是宫颈长度 < 25 mm 的女性复发自发性早产的风险较宫颈长度大于 25 mm 女性增加 3 倍<sup>[17]</sup>。临床对于妊娠期合并胎膜早破、宫颈缩短、早产史产妇应加强随访，必要时采取一定干预措施，避免早产的发生。

fFN 是一种细胞外基质糖蛋白，位于羊膜母胎界面，绒毛膜和蜕膜之间，主要由羊水细胞和细胞滋养层产生，正常情况下 fFN 在宫颈阴道分泌物中的含量非常低，炎症、感染或机械损伤可使 fFN 释放到宫颈阴道液或外周静脉血中，妊娠 22 周后 fFN 水平升高被认为与自发性早产的风险增加有关，fFN 被认为是早产的最佳预测因子，预测 37 周前早产的总体敏感度和特异度分别为 56% 和 84%<sup>[18]</sup>。本研究结果表明 fFN 增高是自发性早产的危险因素，Levine 等人<sup>[19]</sup>报道也指出 fFN 水平增加与自发性早产风险的增加有关。ROC 分析 fFN 预测自发性早产的 AUC 在 0.7 以上，说明 fFN 具有较高的预测自发性早产风险<sup>[20]</sup>。

MCP-1 是调节单核细胞 / 巨噬细胞迁移和浸润的关键趋化因子之一，主要通过激活 G 蛋白偶联受体诱导趋化性，招募单核细胞、中性粒细胞和淋巴细胞从循环血液中穿过血管内皮

细胞迁移至感染组织,参与免疫和炎症反应过程<sup>[21]</sup>。血清MCP-1水平增高被证实与呼吸机相关性肺炎发生以及肺功能障碍指数有关<sup>[22]</sup>,高水平MCP-1与动脉粥样硬化以及卒中风险增加有关<sup>[23]</sup>。MCP-1与胎膜早破也存在密切关系,现有报道显示未足月胎膜早破新生儿脐血中MCP-1水平明显增高,且与绒毛膜羊膜炎发生有关<sup>[24]</sup>。本研究发现MCP-1水平升高是自发性早发的危险因素,说明MCP-1也可能参与自发性早发疾病过程,可作为自发性早发的预测指标。ROC分析结果显示MCP-1预测自发性早产AUC亦在0.7以上,表明MCP-1在自发性早产风险评估中亦有一定的价值。

PAF是一种有效的促炎介质,由中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞、血小板和内皮细胞等多种细胞合成,在子宫肌层、子宫颈、胎盘和胎膜中有广泛表达,PAF水平在分娩时达顶峰,以PTAFR依赖性方式诱导促炎细胞因子分泌,刺激子宫肌层收缩<sup>[25]</sup>,PAF还可靶向刺激子宫细胞中核因子- $\kappa$ B活化和炎性细胞因子合成,促进子宫活化并转变为收缩状态<sup>[26]</sup>。动物研究显示通过在羊水中注射PAF可增加调控子宫收缩基因表达,促使分娩<sup>[27]</sup>。本研究结果表明PAF与自发性早产存在显著的关联关系,PAF水平增高可增加自发性早产发病风险。Toll样受体4(TLR4)位于炎症信号通路上游,TLR4信号通路过早激活与感染诱导的早产有关<sup>[28]</sup>,TLR4可放大PAF信号引起胎膜和子宫组织炎症,从而促成分娩级联反应<sup>[29]</sup>,PAF还与TLR4、髓样分化初级反应基因88、诱导干扰素- $\beta$ 相互作用,介导促炎介质的释放,促使分娩过早发动,引起早产<sup>[30]</sup>。ROC分析结果显示PAF可用于预测自发性早产,而联合fFN、MCP-1、PAF三项指标后预测效能明显提高,提示检测血清fFN、MCP-1、PAF水平有助于识别自发性早产风险,提高预测准确性。

综上,自发性早产产妇血清fFN、MCP-1、PAF水平均增高,高水平fFN、MCP-1、PAF、妊娠期合并胎膜早破、宫颈缩短、早产史是自发性早产的危险因素。fFN、MCP-1、PAF可作为自发性早产风险预测的生物学指标。

#### 参考文献(References)

- [1] Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis [J]. *Lancet Glob Health*, 2019, 7(1): e37-e46
- [2] Fettweis JM, Serrano MG, Brooks JP, et al. The vaginal microbiome and preterm birth[J]. *Nat Med*, 2019, 25(6): 1012-1021
- [3] Berger R, Rath W, Abele H, et al. Reducing the Risk of Preterm Birth by Ambulatory Risk Factor Management [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2019, 116(50): 858-864
- [4] Glover AV, Manuck TA. Screening for spontaneous preterm birth and resultant therapies to reduce neonatal morbidity and mortality: A review[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2018, 23(2): 126-132
- [5] Patil AS, Gaikwad NW, Grotegut CA, et al. Alterations in endogenous progesterone metabolism associated with spontaneous very preterm delivery[J]. *Hum Reprod Open*, 2020, 2020(2): hoaa007
- [6] Saade GR, Boggess KA, Sullivan SA, et al. Development and validation of a spontaneous preterm delivery predictor in asymptomatic women[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 214(5): 633.e1-633.e24
- [7] Son M, Miller ES. Predicting preterm birth: Cervical length and fetal fibronectin[J]. *Semin Perinatol*, 2017, 41(8): 445-451
- [8] Wang Y, Zhang XA, Yang X, et al. A MCP-1 promoter polymorphism at G-2518A is associated with spontaneous preterm birth [J]. *Mol Genet Genomics*, 2015, 290(1): 289-296
- [9] Agrawal V, Jaiswal MK, Iliovski V, et al. Platelet-activating factor: a role in preterm delivery and an essential interaction with Toll-like receptor signaling in mice[J]. *Biol Reprod*, 2014, 91(5): 119
- [10] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 早产临床诊断与治疗指南(2014)[J]. *中华围产医学杂志*, 2015, 8(4): 241-245
- [11] 程思思, 赵维果, 蒋秀芳, 等. 脂联素在早产儿血清中的表达及其与体格指标、载脂蛋白和骨密度的关系 [J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(7): 1301-1305
- [12] Phillips C, Velji Z, Hanly C, et al. Risk of recurrent spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ Open*, 2017, 7(6): e015402
- [13] 马海会, 金楚瑶, 王海俊, 等. 北京市通州区单胎孕妇2013-2017年早产发生情况及危险因素研究[J]. *中国儿童保健杂志*, 2019, 27(6): 592-596
- [14] 蒋湘, 应豪. 孕妇微生物生态菌群与自发性早产相关性的研究进展[J]. *中华妇产科杂志*, 2019, 54(10): 706-709
- [15] Assefa NE, Berhe H, Girma F, et al. Risk factors of premature rupture of membranes in public hospitals at Mekele city, Tigray, a case control study[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2018, 18(1): 386
- [16] Berghella V, Palacio M, Ness A, et al. Cervical length screening for prevention of preterm birth in singleton pregnancy with threatened preterm labor: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017, 49(3): 322-329
- [17] Conde-Agudelo A, Romero R, Da Fonseca E, et al. Vaginal progesterone is as effective as cervical cerclage to prevent preterm birth in women with a singleton gestation, previous spontaneous preterm birth, and a short cervix: updated indirect comparison meta-analysis [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, 219(1): 10-25
- [18] Berghella V, Saccone G. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 7(7): CD006843
- [19] Levine LD, Downes KL, Romero JA, et al. Quantitative fetal fibronectin and cervical length in symptomatic women: results from a prospective blinded cohort study [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019, 32(22): 3792-3800
- [20] Hezelgrave NL, Shennan AH. Quantitative fetal fibronectin to predict spontaneous preterm birth: a review[J]. *Womens Health (Lond)*, 2016, 12(1): 121-128
- [21] Viktorinova A. Potential clinical utility of macrophage colony-stimulating factor, monocyte chemoattractant protein-1 and myeloperoxidase in predicting atherosclerotic plaque instability[J]. *Discov Med*, 2019, 28(155): 237-245
- [22] Li YT, Wang YC, Lee HL, et al. Monocyte Chemoattractant Protein-1, a Possible Biomarker of Multiorgan Failure and Mortality in Ventilator-Associated Pneumonia[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9): 2218
- [23] Georgakis MK, Malik R, Björkbacka H, et al. Circulating Monocyte Chemoattractant Protein-1 and Risk of Stroke: Meta-Analysis of Population-Based Studies Involving 17 180 Individuals [J]. *Circ Res*, 2019, 125(8): 773-782

- 会修复重建外科专业委员会骨缺损及骨坏死学组. 胫骨骨缺损循证临床诊疗指南 (2016 年版)[J]. 中华显微外科杂志, 2016, 39(6): 521-523
- [12] 肖卫东, 喻爱喜, 潘振宇, 等. Ilizarov 骨搬运技术治疗 Gustilo III B 型、C 型胫骨大段骨缺损合并软组织缺损的效果分析[J]. 局解手术学杂志, 2019, 28(1): 48-51
- [13] Aktuglu K, Erol K, Vahabi A. Ilizarov bone transport and treatment of critical-sized tibial bone defects: a narrative review [J]. J Orthop Traumatol, 2019, 20(1): 22
- [14] 徐俊, 张峥, 赵君海, 等. 腓骨皮瓣与髂骨皮瓣治疗对骨缺损患者疗效、术后感染及治愈率的影响[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(36): 7095-7098
- [15] 殷照阳, 殷建, 孙晓, 等. Ilizarov 骨搬运术治疗胫骨感染性骨缺损合并软组织缺损[J]. 重庆医学, 2015, 44(29): 4108-4111
- [16] Subramanyam KN, Mundargi AV, Umerjikar S. "Fibula plus Ilizarov": a Simpler Strategy Than Bone Transport for Major Bone Defects in Children[J]. Tech Orthop, 2019, 29(12): 1-6
- [17] 殷海阳, 张永红. 骨搬运后对合端延迟愈合, 不愈合的机制研究与规范化临床应用技术[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(36): 124-129
- [18] 刘福尧, 董志军. Ilizarov 技术治疗老年胫骨骨缺损术后延迟愈合或不愈合的影响因素[J]. 中国老年学杂志, 2020, 28(19): 199-203
- [19] 钟甫华, 张春, 郭峭峰, 等. Ilizarov 骨搬运术治疗下肢创伤后严重复杂感染长段骨缺损[J]. 浙江医学, 2019, 29(12): 277-280
- [20] Meselhy MA, Singer MS, Halawa AM, et al. Gradual fibular transfer by ilizarov external fixator in post-traumatic and post-infection large tibial bone defects [J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2018, 138(5): 653-660
- [21] Makhdoom A, Kumar J, Siddiqui AA. Ilizarov External Fixation: Percutaneous Gigli Saw Versus Multiple Drill-hole Osteotomy Techniques for Distraction Osteogenesis[J]. Cureus, 2019, 11(6): e4973
- [22] 徐永清, 朱跃良, 林玮, 等. 胫骨截骨骨搬运治疗胫骨大段感染性骨缺损伴软组织缺损[J]. 中华创伤骨科杂志, 2018, 20(8): 666-670
- [23] Sigmund IK, Ferguson J, Govaert GAM, et al. Comparison of Ilizarov Bifocal, Acute Shortening and Relengthening with Bone Transport in the Treatment of Infected, Segmental Defects of the Tibia [J]. J Clin Med, 2020, 9(2): 279
- [24] Borzunov DY, Mokhovikov DS, Kolchin SN, et al. Combined use of the Ilizarov non-free bone plasty and Masquelet technique in patients with acquired bone defects and pseudarthrosis [J]. Genij Ortopedii, 2020, 26(4): 532-538
- [25] 高长虹, 石学峰, 白志娟, 等. 开放性胫骨骨折创面感染病原学特点与愈合影响因素分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(10): 1535-1538
- [26] 尚艳锋, 杨玉霞, 李红军, 等. 经皮自体骨髓浓集液和富血小板血浆联合注射治疗骨折延迟愈合 [J]. 中国修复重建外科杂志, 2020, 34(9): 61-66
- [27] Liu Y, Yushan M, Liu Z, et al. Treatment of diaphyseal forearm defects caused by infection using Ilizarov segmental bone transport technique[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2021, 22(1): 36
- [28] Ren GH, Li R, Hu Y, et al. Treatment options for infected bone defects in the lower extremities: free vascularized fibular graft or Ilizarov bone transport?[J]. J Orthop Surg Res, 2020, 15(1): 439
- [29] Bibbo C. Reverse sural flap with bifocal Ilizarov technique for tibial osteomyelitis with bone and soft tissue defects [J]. J Foot Ankle Surg, 2014, 53(3): 344-349
- [30] 王军, 魏华, 张永飞, 等. 骨搬运术治疗胫骨骨缺损疗效及影响因素分析[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2016, 31(2): 164-167

(上接第 1146 页)

- [24] 李惠, 李秋红, 赵越. 未足月胎膜早破新生儿脐血 MCP-1 和 pro-ADM 水平与绒毛膜羊膜炎的相关性 [J]. 贵州医科大学学报, 2020, 45(6): 727-732
- [25] 谢成晶, 关婧雪, 郭玉娜. 自发性早产孕妇高危因素及母体血清 IL-6、PAF、fFN 及 CRH 水平分析 [J]. 检验医学, 2019, 34(11): 1011-1014
- [26] Wahid HH, Chin PY, Sharkey DJ, et al. Toll-Like Receptor-4 Antagonist (+)-Naltrexone Protects Against Carbamyl-Platelet Activating Factor (cPAF)-Induced Preterm Labor in Mice[J]. Am J Pathol, 2020, 190(5): 1030-1045
- [27] Gao L, Rabbitt EH, Condon JC, et al. Steroid receptor coactivators 1 and 2 mediate fetal-to-maternal signaling that initiates parturition[J]. J Clin Invest, 2015, 125(7): 2808-2824
- [28] Robertson SA, Hutchinson MR, Rice KC, et al. Targeting Toll-like receptor-4 to tackle preterm birth and fetal inflammatory injury[J]. Clin Transl Immunology, 2020, 9(4): e1121
- [29] Robertson SA, Wahid HH, Chin PY, et al. Toll-like Receptor-4: A New Target for Preterm Labour Pharmacotherapies?[J]. Curr Pharm Des, 2018, 24(9): 960-973
- [30] 刘会雪, 尹红亚, 童重新, 等. 自发性早产患者 IL-6、TNF- $\alpha$ 、PAF 水平变化及危险因素分析[J]. 解放军医药杂志, 2020, 32(9): 85-88