

足月胎膜早破孕妇羊水中 β 人绒毛膜促性腺激素、基质金属蛋白酶9及核苷酸结合寡聚化结构域受体2水平变化及与羊膜感染的相关性

牛丽佳 夏义欣 宋琪 张晓莉

【摘要】目的 探讨足月胎膜早破(TPROM)孕妇羊水中 β 人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)和核苷酸结合寡聚化结构域受体2(NOD2)水平变化及其与羊膜感染的相关性。**方法** 选取2018年1月至2020年1月解放军总医院第三医学中心妇产科收治的106例TPROM孕妇为观察组,另选取同时期于本院行剖宫产的100例正常分娩孕妇为对照组。根据羊膜感染程度分别将两组孕妇分为I期组、II期组和III期组。比较观察组和对照组孕妇感染率和羊水中 β -HCG、MMP-9和NOD2水平,并比较不同羊膜感染程度孕妇羊水中 β -HCG、MMP-9和NOD2水平。采用Pearson相关性分析羊水中 β -HCG、MMP-9及NOD2水平的相关性。采用受试者工作特征曲线(ROC)判断 β -HCG、MMP-9和NOD2对羊膜感染的诊断效能。**结果** 与对照组比较,观察组孕妇羊膜感染率显著升高($\chi^2 = 154.805$, $P < 0.001$);观察组孕妇羊水中 β -HCG、MMP-9和NOD2水平显著升高,差异均有统计学意义($t = -13.225$ 、 18.151 、 15.441 , P 均 < 0.001)。观察组不同羊膜感染程度孕妇羊水中 β -HCG、MMP-9和NOD2水平差异有统计学意义($F = 56.480$ 、 91.888 、 76.958 , P 均 < 0.001)。III期组羊膜感染孕妇羊水中 β -HCG、MMP-9及NOD2水平显著高于I期组、II期组(β -HCG: $t = 9.694$ 、 11.751 , MMP-9: $t = 11.617$ 、 4.713 , NOD2: 5.441 、 5.512 ; P 均 < 0.001)。II期组羊膜感染孕妇羊水中 β -HCG、MMP-9及NOD2水平显著高于I期组($t = 6.541$ 、 8.988 、 7.402 , P 均 < 0.001)。Pearson相关性分析显示,观察组孕妇羊水中 β -HCG与MMP-9、NOD2水平呈正相关($r = 0.803$ 、 0.791 , P 均 < 0.001),MMP-9与NOD2水平呈正相关($r = 0.840$, $P < 0.001$)。ROC曲线下面积(AUC)显示,羊水中 β -HCG + MMP-9 + NOD2水平联合诊断(AUC = 0.913 , 95%CI: $0.866 \sim 0.948$)羊膜感染诊断价值均高于 β -HCG(AUC = 0.772 , 95%CI: $0.708 \sim 0.828$)、MMP-9(AUC = 0.754 , 95%CI: $0.688 \sim 0.812$)和NOD2(AUC = 0.768 , 95%CI: $0.704 \sim 0.825$)单独诊断($Z = 5.583$ 、 5.231 、 5.491 , P 均 < 0.001)。**结论** TPROM孕妇羊水中 β -HCG、MMP-9和NOD2水平显著升高,与羊膜感染程度严重程度相关,以上指标联合检测可有效预测TPROM孕妇羊膜感染风险。

【关键词】 足月胎膜早破; 羊膜感染; β -绒毛膜促性腺激素; 基质金属蛋白酶9; 核苷酸结合寡聚化结构域受体2

Correlations of changes of β -human chorionic gonadotropin, matrix metalloproteinase 9, and nucleotide-binding oligomerization domain receptor 2 levels in the amniotic fluid with amniotic membrane infection of pregnant women with term premature rupture of membranes Niu Lijia, Xia Yixin, Song Qi, Zhang Xiaoli. Department of Obstetrics and Gynecology, Third Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China

Corresponding author: Xia Yixin, Email: xinyibj@126.com

【Abstract】Objective To investigate the correlations of changes of β -human chorionic gonadotropin (β -HCG), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and nucleotide-binding oligomerization domain receptor 2 (NOD2) levels with amniotic membrane infection in amniotic fluid of pregnant women with term premature rupture of membranes (TPROM). **Methods** Total of 106 pregnant women with TPROM admitted to the Department of Obstetrics and Gynecology, Third Medical Center of the PLA General Hospital from January

2018 to January 2020 were selected as observation group, while 100 normal delivered pregnant women who underwent cesarean section in our hospital during the same period were selected as control group. The two groups were divided into stage I, II and III groups according to the degree of amniotic membrane infection. The infection rates and levels of β -HCG, MMP-9 and NOD2 in amniotic fluid of pregnant women in observation group and control group were compared, respectively. The levels of β -HCG, MMP-9 and NOD2 in the amniotic fluid of pregnant women with different degrees of amniotic membrane infection were also compared, respectively. The correlations between β -HCG, MMP-9 and NOD2 levels in amniotic fluid were analyzed by Pearson correlation analysis. The diagnostic efficacy of β -HCG, MMP-9 and NOD2 for amniotic membrane infection were determined by receiver operating characteristic (ROC). **Results** The rate of amniotic membrane infection was significantly higher of cases in observation group compared to that of control group ($\chi^2 = 154.805, P < 0.001$). The levels of β -HCG, MMP-9 and NOD2 in amniotic fluid were significantly higher of cases in observation group compared to those of control group ($t = -13.225, 18.151, 15.441$, all $P < 0.001$). The levels of β -HCG, MMP-9 and NOD2 in amniotic fluid of pregnant women with different degrees of amniotic infection in observation group were significantly different ($F = 56.480, 91.888, 76.958$, all $P < 0.001$). The levels of β -HCG, MMP-9 and NOD2 in amniotic fluid of pregnant women with amniotic membrane infection were significantly higher of cases in stage III group than those of stage I group and stage II group (β -HCG: $t = 9.694, 11.751$; MMP-9: $t = 11.617, 4.713$; NOD: $t = 25.441, 5.512$; all $P < 0.001$), and the levels of β -HCG, MMP-9 and NOD2 in amniotic fluid of pregnant women with amniotic membrane infection were significantly higher in stage II group than in stage I group ($t = 6.541, 8.988, 7.402$, all $P < 0.001$). Pearson correlation analysis showed that β -HCG in amniotic fluid were positively correlated with MMP-9 and NOD2 levels in observation group ($r = 0.803, 0.791$; all $P < 0.001$) and MMP-9 was positively correlated with NOD2 levels ($r = 0.840, P < 0.001$). The area under ROC curve (AUC) showed that β -HCG + MMP-9 + NOD2 in amniotic fluid was significantly higher for amniotic membrane infection diagnosis (AUC = 0.913, 95%CI: 0.866-0.948) than single index of β -HCG (AUC = 0.772, 95%CI: 0.708-0.828), MMP-9 (AUC = 0.754, 95%CI: 0.688-0.812) and NOD2 (AUC = 0.768, 95%CI: 0.704-0.825), with significant differences ($Z = 5.583, 5.231, 5.491$; $P < 0.001$). **Conclusions** The levels of β -HCG, MMP-9 and NOD2 in amniotic fluid of pregnant women with TPROM were significantly elevated and correlated with the severity of amniotic membrane infection; the combined detection of these indexes could effectively predict the risk of amniotic infection in pregnant women with TPROM.

【Key words】 Term premature rupture of membranes; Amniotic membrane infection; β -human chorionic gonadotropin; Matrix metalloproteinase 9; Nucleotide binding oligomerization domain receptor 2

足月胎膜早破 (term premature rupture of membranes, TPROM) 为产科常见并发症, 发生率为3.0%~21.9%, 可引起胎儿感染、早产、胎窘、甚至围产儿死亡等严重母婴并发症^[1]。80% TPROM在足月妊娠期间发生, 且常合并羊膜感染, 由于早期羊膜感染并无明显症状和体征, 故常漏诊, 胎盘胎膜病理检查虽然可发现绒毛膜羊膜炎 (chorioamnitis, CAM), 却只能在剖宫产后进行, 因此并不能早期为临床提供诊断依据^[2]。人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, HCG) 主要由胎盘滋养层分泌, 是一种糖蛋白激素, 其由 α 和 β 两个亚单位组成, 前者为垂体前叶激素所有, 后者为HCG所特有^[3]。研究显示^[4], 胎膜早破孕妇阴道液中 β -HCG表达显著升高, 高出正常妊娠妇女44~67倍, 推测 β -HCG可预测羊膜感染。基质金属蛋白酶9 (matrix metalloproteinase 9, MMP-9) 又称明胶酶, 参与细胞外基质代谢, 与伤口愈合、组织发生、胎盘发育、胚胎植入等生理

功能有密切关系^[5]。Zuo等^[6]研究发现, MMP-9水平提升可降解维持胎膜的V、IV型胶原, 降低胎膜抗张能力, 增加胎膜破裂发生率。核苷酸结合寡聚化结构域受体2 (nucleotide binding oligomerization domain receptor 2, NOD2) 为固有免疫胞质受体, 可识别革兰阳性及阴性菌肽聚糖, 介导病原体产生炎症反应, 研究显示其在羊膜感染中扮演重要角色^[7]。本研究分析TPROM孕妇羊水中 β -HCG、MMP-9和NOD2水平变化, 探讨其与羊膜感染的相关性及对羊膜感染的预测作用, 以期临床早期诊断羊膜感染提供一定参考, 现报道如下。

资料与方法

一、一般资料

选取2018年1月至2020年1月解放军总医院第三医学中心妇产科收治的106例TPROM孕妇为观察组, 另选取同时期100例于本院住院正常分娩孕妇

为对照组。

纳入标准：①TPROM符合《妇产科学（第八版）》^[8]中诊断标准；②单胎妊娠者；③具备良好的沟通和交流能力者；④近1周内未使用保胎、免疫调节、抗菌药物者；⑤既往月经规律者；⑥剖宫产具备剖宫产指征者。排除标准：①全身性感染疾病者；②肝肾功能不全者；③妊娠期高血压、糖尿病等产科并发症者；④胎位不正、子宫先天性畸形者；⑤既往生殖道手术史者。本研究经本院医学伦理委员会批准（批号：2018027）。

二、方法

1. 羊水采集：观察组于计划分娩前或自然临产前，外阴、阴道、宫颈常规消毒，窥器扩张阴道，无针头无菌注射器抽取5 ml羊水，剖宫产者于术时破膜前注射器抽取5 ml羊水。对照组阴道分娩者于分娩前破膜时注射器抽取5 ml羊水，剖宫产者于术时破膜前注射器抽取5 ml羊水。均于室温下2 500 r/min离心5 min（离心半径 $r = 10\text{ cm}$ ），取上清液，置于一70℃待检。双抗体夹心酶联免疫吸附法测定羊水中 β -HCG、MMP-9及NOD2水平，试剂盒由成都彼样生物科技有限公司提供，所有操作严格按照说明书进行。

2. 胎膜采集：娩出胎盘后，采集胎膜破口处5~10 g全层胎膜组织，给予生理盐水漂洗，10%甲醛溶液固定后，室温保存，送病理检测。

三、诊断标准

CAM诊断标准：根据《胎膜早破的诊断与处理指南（2015）》^[9]中定义：①子宫压痛；②阴道异味或分泌物脓性；③红细胞沉降率 $> 65\text{ mm/h}$ ；④白细胞计数 $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ 或核左移；⑤排除感染，产前或产时连续2次体温 $\geq 35.5\text{ }^\circ\text{C}$ ；⑥排除心脏病等病史，连续2次脉搏 $> 100\text{ 次/min}$ ；⑦排除其他原因，持续胎心率基线 $\geq 160\text{ 次/min}$ 。①~④项和⑤~⑦项中各有1项阳性即可诊断。

CAM病理分期根据《妇产科病理学》^[10]中定义：I期：少量中性粒细胞浸润，呈散状，仅局限于胎膜蜕膜层或绒毛板下纤维蛋白中；II期：大量中性粒细胞浸润，延伸至绒毛膜板组织或绒毛膜组

织内，未进入羊膜；III期：蜕膜、绒毛膜广泛中性粒细胞浸润，并进入羊膜。

四、统计学处理

应用SPSS 26.0统计学软件，产次、分娩方式、羊膜感染发生率等计数资料以例（%）表示，采用Pearson χ^2 检验分析。呈正态分布的计量资料（平均年龄、平均孕周、MMP-9、NOD2以及 β -HCG水平）以 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组比较采用独立样本 t 检验；多组整体比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用LSD- t 检验。 β -HCG、MMP-9及NOD2间相关性采用Pearson相关性分析；以受试者工作特征曲线（receiver operating characteristic, ROC）判断 β -HCG、MMP-9及NOD2对羊膜感染的诊断效能；应用Medcalc 19.3统计学软件中Hanley & McNeil检验比较ROC曲线下面积（area under the curve, AUC），以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、两组孕妇的一般资料

观察组孕妇年龄21~40岁，平均年龄（ 26.57 ± 2.74 ）岁；孕周37~42周，平均孕周（ 38.26 ± 1.13 ）周；产次：66例初产妇，40例经产妇；分娩方式：72例自然分娩，34例剖宫产；对照组孕妇年龄22~40岁，平均年龄（ 26.72 ± 2.88 ）岁；孕周37~41周平均孕周（ 38.37 ± 1.24 ）周；产次：65例初产妇，35例经产妇；分娩方式：76例自然分娩，24例剖宫产；两组孕妇一般资料差异均无统计学意义（ P 均 > 0.05 ），见表1。

二、两组孕妇羊膜感染率

观察组孕妇CAM I期、II期、III期分别为49例、30例和16例；对照组CAM I期、II期、III期分别为2例、1例和0例；观察组孕妇羊膜感染发生率为89.62%（95/106），显著高于对照组3.00%（3/100），差异具有统计学意义（ $\chi^2 = 154.805$ 、 $P < 0.001$ ）。

三、两组孕妇羊水中 β -HCG、MMP-9及NOD2水平

观察组孕妇羊水中 β -HCG、MMP-9及NOD2水平显著高于对照组，差异均有统计学意义（ P 均 $<$

表1 两组孕妇的一般资料

组别	例数	平均年龄（ $\bar{x} \pm s$ ，岁）	平均孕周（ $\bar{x} \pm s$ ，周）	初产/经产（例）	自然分娩/剖宫产（例）
观察组	106	26.57 ± 2.74	38.26 ± 1.13	66/40	65/35
对照组	100	26.72 ± 2.88	38.37 ± 1.24	72/34	76/24
统计量		$t = 0.383$	$t = 0.666$	$\chi^2 = 0.747$	$\chi^2 = 2.909$
P 值		0.351	0.253	0.387	0.088

0.05), 见表2。

三、观察组不同羊膜感染程度孕妇羊水中 β -HCG、MMP-9及NOD2水平

观察组不同羊膜感染程度孕妇羊水中 β -HCG、MMP-9及NOD2水平差异均具有统计学意义 ($F = 56.480$ 、 91.888 、 76.958 , P 均 < 0.001)。III期组羊膜感染孕妇羊水中 β -HCG、MMP-9及NOD2水平显著高于I期组、II期组, II期组羊膜感染孕妇羊水中 β -HCG、MMP-9及NOD2水平显著高于I期组, 差异均有显著统计学意义 (P 均 < 0.001), 见表3。

四、观察组孕妇羊水中 β -HCG、MMP-9及NOD2水平的相关性

Pearson相关性分析显示, 观察组羊水中 β -HCG与MMP-9、NOD2水平呈正相关 ($r = 0.803$ 、 0.791 , P 均 < 0.001), MMP-9与NOD2水平呈正相关 ($r = 0.840$ 、 $P < 0.001$), 见图1。

五、羊水中 β -HCG、MMP-9及NOD2水平对羊膜感染的诊断效能

ROC曲线显示, 羊水中 β -HCG、MMP-9及NOD2指标联合检测的敏感度为89.62%, 特异度为75%, AUC为0.918, 联合检测诊断效能均显著高于单独指

表2 两组孕妇羊水中 β -HCG、MMP-9及NOD2水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	β -HCG (ng/ml)	MMP-9 (pg/ml)	NOD2 (pg/ml)
观察组	106	4.08 ± 0.59	734.45 ± 237.97	0.47 ± 0.14
对照组	100	1.13 ± 0.66	288.07 ± 83.98	0.23 ± 0.08
t 值		-13.225	18.151	15.441
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001

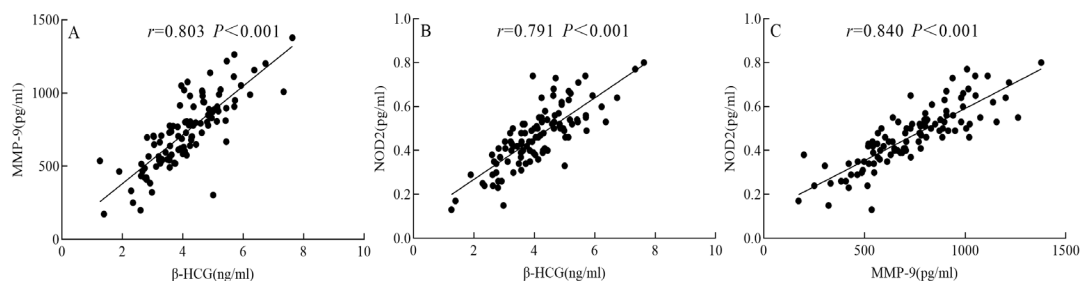
表3 观察组不同羊膜感染程度孕妇羊水中 β -HCG、MMP-9及NOD2水平 ($\bar{x} \pm s$)

羊膜感染程度	例数	β -HCG (ng/ml)	MMP-9 (pg/ml)	NOD2 (pg/ml)
I期	49	3.67 ± 0.64	618.78 ± 130.18	0.42 ± 0.07
II期	30	4.62 ± 0.61	870.74 ± 103.79	0.53 ± 0.07
III期	16	5.72 ± 0.64	1072.72 ± 146.16	0.66 ± 0.09
F 值		56.480	91.888	76.958
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001
$t_{I期vs. II期}$		6.541	8.988	7.402
$P_{I期vs. II期}$		< 0.001	< 0.001	< 0.001
$t_{I期vs. III期}$		9.694	11.751	11.617
$P_{I期vs. III期}$		< 0.001	< 0.001	< 0.001
$t_{II期vs. III期}$		4.713	5.441	5.512
$P_{II期vs. III期}$		< 0.001	< 0.001	< 0.001

表4 羊水中 β -HCG、MMP-9及NOD2水平对羊膜感染的诊断效能

指标	AUC	95%CI	Youden指数	Cut-off值	敏感度 (%)	特异度 (%)
β -HCG	0.755	0.691~0.812	0.377	> 2.52 ng/ml	71.70	66.00
MMP-9	0.775	0.711~0.830	0.482	> 461.93 pg/ml	64.15	84.00
NOD2	0.757	0.692~0.813	0.426	> 0.34 pg/ml	72.64	70.00
联合检测	0.918	0.872~0.952	0.646	—	89.62	75.00

注: 采用 Medcalc 软件进行 AUC 的两两比较: $AUC_{\beta\text{-HCG}} \text{ vs. } AUC_{\text{MMP-9}}$: $Z = 0.419$ 、 $P = 0.675$, $AUC_{\beta\text{-HCG}} \text{ vs. } AUC_{\text{NOD2}}$: $Z = 0.026$ 、 $P = 0.979$, $AUC_{\text{MMP-9}} \text{ vs. } AUC_{\text{NOD2}}$: $Z = 0.397$ 、 $P = 0.691$, $AUC_{\beta\text{-HCG}} \text{ vs. } AUC_{\text{联合检测}}$: $Z = 5.583$ 、 $P < 0.001$, $AUC_{\text{MMP-9}} \text{ vs. } AUC_{\text{联合检测}}$: $Z = 5.231$ 、 $P < 0.001$, $AUC_{\text{NOD2}} \text{ vs. } AUC_{\text{联合检测}}$: $Z = 5.491$ 、 $P < 0.001$



注: A: β -HCG与MMP-9水平的相关性; B: β -HCG与NOD2水平的相关性; C: MMP-9与NOD2水平的相关性

图1 观察组羊水中 β -HCG、MMP-9及NOD2水平的相关性图

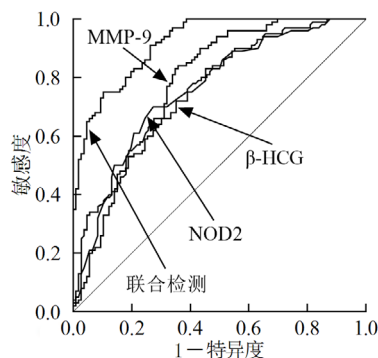


图2 羊水中 β -HCG、MMP-9及NOD2水平诊断羊膜感染的ROC曲线

标检测的诊断效能 (P 均 < 0.001), 见表4和图2。

讨 论

TPROM是指临产前胎膜出现破裂, 是影响围生期母婴安全的常见妊娠期并发症, 若处理不当则可导致多种严重后果。胎膜主要由绒毛膜和羊膜组成, 并由细胞外基质连接, 其弹性主要依赖于细胞外基质的胶原成分, 可通过连续调节滑动而不断适应因妊娠进展引起的张力和容量改变^[11]。正常状态下, 胎膜生长会在妊娠中期后停止, 至妊娠晚期变薄, 但有研究通过对TPROM孕妇的胎膜免疫组织化、弹性变异度、张力、厚度、病理形态等发现, 其绒毛膜和胎膜存在变薄及纤维母细胞、基底膜、胶原纤维发育不良和老化, 降低了弹性变性和抗张能力^[12]。有研究认为^[13], 绒毛膜和羊膜间存在一种基质金属蛋白酶介导的程序化溶胶作用, 以使其适应妊娠进展, 但细胞因子、血浆纤溶酶原蛋白酶、松弛素H2水平升高、感染等因素会诱导胎膜分泌过多的基质金属蛋白酶, 增加基质降解, 最终导致胎膜破裂。有研究发现^[14]炎症或感染过程中会产生大量细胞因子, 可诱导并激活基质金属蛋白酶, 降低金属蛋白酶组织抑制剂合成, 进而降解各

种胶原和细胞外基质, 释放弹性蛋白酶和胶原酶, 引起宫颈软化、扩张, 导致胎膜破裂。Oh等^[15]在此基础上进一步研究发现, 宫内感染发生在TPROM之前并能引起TPROM, 且破膜后还会引起羊膜感染, 因此早期发现羊膜感染有利于及时阻止胎膜破裂。

妊娠期中 β -HCG主要由胎膜滋养层合成并分泌, 正常情况下主要存在于羊水中, 当机体受到感染后可破坏胎盘, 导致宫内缺氧, 异常增生滋养细胞。有研究发现^[16], 缺氧可促进滋养细胞更新速度加快, 产生更多的滋养细胞, 同时合成并分泌大量 β -HCG。本研究结果也显示, 观察组孕妇羊水中 β -HCG水平显著高于对照组, 且I期、II期、III期羊膜感染NOD2水平依次升高, 提示 β -HCG水平变化与羊膜感染密切相关, 推测原因为机体感染后刺激增生滋养细胞释放 β -HCG, 故羊水中 β -HCG水平显著提升。有研究^[17]认为单独 β -HCG用以诊断羊膜感染的价值较低, AUC仅为0.581。本研究中 β -HCG诊断羊膜感染的AUC为0.755, 考虑与本研究样本量较大和操作人员水平有关, 同时除感染会影响 β -HCG水平外, 分娩、血液疾病、自身疾病等也会对其造成一定影响。

MMP-9为一组可水解细胞外基质中蛋白多糖、纤维连接蛋白、层粘连蛋白及胶原蛋白等多种成分的蛋白酶类, 由多种细胞合成分泌, 可降解X、IX、V、IV型胶原^[18]。而胎膜细胞间基质主要由I、III、IV、V型胶原组成, 因此MMP-9是降解弹力纤维和胶原的主要水解酶^[19]。人类宫颈成熟后, MMP-9活性和表达显著提升, 而发育不良或老化的宫颈MMP-9活性和表达明显不足, 提示其在宫颈成熟中具有重要作用^[20]。本研究结果显示, 观察组孕妇羊水中MMP-9水平显著高于对照组, 且I期、II期、III期羊膜感染MMP-9水平依次升高, 提示MMP-9水平变化与羊膜感染密切相关, 推测原因为羊膜感染直接损伤胎膜或诱导胎膜上的磷脂分解, 增加MMP-9分泌^[21]。同

时羊膜感染后还会改变阴道pH值, 紊乱阴道菌群, 增加致炎因子释放, 激活MMP-9分泌^[22]。但本研究中MMP-9诊断羊膜感染的AUC为0.775, 推测原因为MMP-9仅降解了胎膜细胞间基质中IV、V型胶原, 其他型胶原由其他蛋白酶类降解, 因此诊断作用较弱。

NOD2为胞浆内NOD样受体家族成员, 可识别革兰阳性及阴性菌的胞壁酰二肽, 抵御多种细菌, 对于防御病原体侵入具有重要意义^[23]。有研究表明^[24], NOD信号转导能激活丝裂原活化蛋白激酶核转录因子途径, 以调节细胞功能活动和基因表达。有研究^[25]显示, 妊娠早期蜕膜间质细胞可表达NOD2, 并在配体MDP刺激下水平升高, 分泌多种促炎细胞因子, 且PROM胎儿体内存在NOD2基因突变, 提示NOD2在胎膜早破中发挥重要作用。本研究结果显示, 观察组孕妇NOD2水平显著高于对照组, 且I期、II期、III期羊膜感染者NOD2水平依次升高, 提示NOD2参与了TPROM的羊膜感染, 分析原因为妊娠早期蜕膜间质细胞可表达NOD2, 而随着羊膜感染, 可刺激配体胞壁酰二肽, 释放大NOD2^[26]。本研究结果显示, 观察组孕妇羊水中 β -HCG、MMP-9及NOD2水平呈正相关, 提示 β -HCG、MMP-9、NOD2彼此存在关联。ROC曲线显示, β -HCG、MMP-9及NOD2联合检测的AUC高于 β -HCG、MMP-9及NOD2单独诊断, 提示联合检测羊水中 β -HCG、MMP-9及NOD2水平能提高羊膜感染诊断效能。

综上所述, TPROM孕妇羊水中 β -HCG、MMP-9及NOD2水平显著升高, 与羊膜感染严重程度相关, 联合检测羊水中 β -HCG、MMP-9及NOD2水平可有效预测TPROM孕妇羊膜感染风险。

参 考 文 献

- [1] Devillard E, Delabaere A, Rouzaire M, et al. Induction of labour in case of premature rupture of membranes at term with an unfavourable cervix: protocol for a randomised controlled trial comparing double balloon catheter (+oxytocin) and vaginal prostaglandin (RUBAPRO) treatments[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(6):e026090.
- [2] 钱云英, 蔡奚梅, 钱桂英. 血清超敏C-反应蛋白和降钙素原对胎膜早破孕妇宫内感染的预测价值[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2019, 13(6):491-495.
- [3] Mi LS, Hoon PK, Young JE, et al. Inflammatory proteins in maternal plasma, cervicovaginal and amniotic fluids as predictors of intra-amniotic infection in preterm premature rupture of membranes[J]. *PLoS One*, 2018, 13(7):e0200311.
- [4] Bouzari Z, Shahhosseini R, Mohammadnetaj M, et al. Vaginal discharge concentrations of β -human chorionic gonadotropin, creatinine, and urea for the diagnosis of premature rupture of membranes[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2018, 141(1):97-101.
- [5] Park H, Park KH, Kim YM, et al. Plasma inflammatory and immune proteins as predictors of intra-amniotic infection and spontaneous preterm delivery in women with preterm labor: a retrospective study[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2018, 18(1):146.
- [6] Zuo G, Dong JX, Zhao FF, et al. Expression of matrix metalloproteinase-9 and its substrate level in patients with premature rupture of membranes[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2017, 37(4):441-445.
- [7] 宋春红, 马倩, 甄娟, 等. NOD2, TNF- α , MMP-9及Caspase-3在胎膜早破发病中的作用及意义[J]. *天津医药*, 2019, 47(4):417-420.
- [8] 谢幸, 苟文丽主编. 妇产科学. 8版[M]. 人民卫生出版社, 2013:85.
- [9] 中华医学会儿产科学分会产科学组. 胎膜早破的诊断与处理指南(2015)[J]. *中华围产医学杂志*, 2015, 18(3):161-167.
- [10] 陈忠年主编. 妇产科学[M]. 上册. 上海科学技术出版社, 1982:341-345.
- [11] 黄艳, 周杜娟, 徐雁, 等. 未足月胎膜早破合并宫内感染危险因素分析及其预测模型[J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(24):135-139.
- [12] 袁淑贞, 李华梅. 足月胎膜早破相关因素及对母婴结局的影响[J]. *中国医药科学*, 2018, 8(24):104-106.
- [13] Chen L, Forsyth NR, Wu P. Chorionic and amniotic placental membrane - derived stem cells, from gestational diabetic women, have distinct insulin secreting cell differentiation capacities[J]. *J Tissue Eng Regen M*, 2020, 14(2):243-256.
- [14] 邓睿, 刘杰, 林佳, 等. 胎膜早破孕妇胎膜组织中HLA-G, MMP-9的表达及意义[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(20):4575-4578.
- [15] Oh KJ, Romero R, Park JY, et al. The earlier the gestational age, the greater the intensity of the intra-amniotic inflammatory response in women with preterm premature rupture of membranes and amniotic fluid infection by *Ureaplasma species*[J]. *J Perinat Med*, 2019, 47(5):516-527.
- [16] 肖维霞, 马金珠. 监测血清 β -hCG下降时间用于指导妊娠滋养细胞疾病化疗方案的意义[J]. *中南医学科学杂志*, 2019, 47(1):67-69.
- [17] 豆银霞, 张娟, 张苇, 等. 血清 β -HCG、hs-CRP和Npt与足月胎膜早破孕妇羊膜感染相关性研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(18):2847-2850.
- [18] Tang SC, Tang LC, Liu CH, et al. Glycolic acid attenuates UVB-induced aquaporin-3, matrix metalloproteinase-9 expression, and collagen degradation in keratinocytes and mouse skin[J]. *Biochem J*, 2019, 476(10):1387-1400.
- [19] Watanabe R, Maeda T, Zhang H, et al. MMP (matrix metalloproteinase)-9-producing monocytes enable T cells to invade the vessel wall and cause vasculitis[J]. *Circ Res*, 2018, 123(6):700-715.
- [20] 杨碧峰, 周晓明. 血清炎症因子, 肿瘤标志物, 血管内皮生长因子和基质金属蛋白酶-9表达在宫颈癌中的临床价值研究[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(1):70-72.
- [21] Sukhikh GT, Kan NE, Tyutyunnik VL, et al. The role of extracellular inducer of matrix metalloproteinases in premature rupture of membranes[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(4):656-659.
- [22] Lal CV, Xu X, Jackson P, et al. *Ureaplasma* infection-mediated release of matrix metalloproteinase-9 and PGP: a novel mechanism of preterm rupture of membranes and chorioamnionitis[J]. *Pediatr Res*, 2017, 81(1-1):75-79.
- [23] Nagata E, Oho T. Invasive *Streptococcus mutans* induces inflammatory cytokine production in human aortic endothelial cells via regulation of intracellular toll-like receptor 2 and nucleotide-binding oligomerization domain 2[J]. *Mol Oral Microbiol*, 2017, 32(2):131-141.
- [24] 李灿. NOD受体在疾病中的表达及作用研究进展[J]. *海南医学*, 2018, 29(15):2156-2159.
- [25] 季美芸, 卢红. NOD样受体蛋白3, Toll样受体2在胎膜早破患者胎盘和胎膜组织中的表达及其临床意义[J]. *广西医学*, 2019, 41(1):33-38.
- [26] Modi BP, Teves ME, Pearson LN, et al. Mutations in fetal genes involved in innate immunity and host defense against microbes increase risk of preterm premature rupture of membranes (PPROM)[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2017, 5(6):720-729.

(收稿日期: 2020-11-02)

(本文编辑: 孙荣华)

牛丽佳, 夏义欣, 宋琪, 等. 足月胎膜早破孕妇羊水中 β 人绒毛膜促性腺激素、基质金属蛋白酶9及核苷酸结合寡聚化结构域受体2水平变化及与羊膜感染的相关性[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2021, 15(5):311-316.