

• 综 述 •

未足月胎膜早破发病机制研究进展

杨 露,董晓静

(重庆医科大学附属第二医院妇产科,重庆 400010)

[摘要] 未足月胎膜早破(PPROM)是导致母儿不良结局的主要原因之一,其发病机制复杂,涉及感染和炎症、氧化应激、细胞凋亡、遗传因素、表观遗传调控等多个方面。近年来,随着分子生物学和分子组学技术的发展,对 PPROM 发病机制的认识不断深入,PPROM 的发病机制研究取得了显著进展。该文从多个角度系统阐述了 PPROM 的发病机制,并探讨了相关生物标志物和潜在治疗靶点,为 PPROM 的预防、诊断和治疗提供了新的思路。

[关键词] 未足月; 胎膜早破; 发病机制; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.10.026

中图法分类号:R714.433

文章编号:1009-5519(2025)10-2397-05

文献标识码:A

Research progress on the pathogenesis of preterm premature rupture of membranes

YANG Lu, DONG Xiaojing

(Department of Gynaecology and Obstetrics, the Second Affiliated Hospital of
Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] Preterm premature rupture of membranes (PPROM) is one of the main causes of adverse maternal and neonatal outcomes. Its pathogenesis is complex and involves multiple aspects, including infection and inflammation, oxidative stress, apoptosis, genetic factors and epigenetic regulation etc. With advancements in molecular biology and omics technologies, the understanding of PPROM pathogenesis has deepened, and significant progress has been made in related research in recent years. This article systematically elaborated on the pathogenesis of PPROM from various perspectives, explored relevant biomarkers and potential therapeutic targets, and provided new insights for the prevention, diagnosis, and treatment of PPROM.

[Key words] Preterm premature; Rupture of membranes; Pathogenesis; Review

未足月胎膜早破(PPROM)是指在妊娠 37 周前、临产前发生的胎膜自然破裂。有文献报道,单胎妊娠 PPROM 发生率为 2%~4%,双胎妊娠 PPROM 发生率为 7%~20%^[1]。PPROM 最主要的并发症是早产,至少有 50% 的 PPROM 孕妇在胎膜破裂后 1 周内分娩,孕 34 周前 PPROM 新生儿死亡率可增加 3 倍以上,破膜孕周与母儿预后呈负相关。尽管围产医学技术不断进步,PPROM 仍是产科领域亟待解决的难题,其引发的呼吸窘迫综合征、败血症、脑瘫等并发症不仅威胁新生儿生存质量,还显著增加了家庭及社会的医疗经济负担^[2-3]。研究表明,PPROM 的发生是一个多因素、多环节的复杂过程,涉及感染和炎症、氧化应激、细胞凋亡、遗传因素及表观遗传调控等多个方面。本文旨在系统综述 PPROM 发病机制的最新研究进展,为临床防治提供理论依据。

1 感染与炎症反应

亚临床宫内感染和近子宫颈内口处胎膜的局部炎症反应可能是 PPROM 的主要原因。30%~50%

的 PPROM 孕妇羊膜腔内可以找到感染证据,尤其是当 PPROM 发生在较早孕龄时^[4]。阴道大量病原微生物[如 B 族链球菌(GBS)、支原体及衣原体等]可经宫颈口感染至胎膜,产生大量水解酶、自由基等,其能破坏胎膜结构,引起胎膜水肿,诱发胎膜破裂。此外,阴道微生物群在整个妊娠期间更加稳定,多样化减少,导致阴道微生物群失调,同样也可导致 PPROM 的发生^[5]。在感染过程中,免疫系统激活增强,诱导各种细胞因子分泌,促进环氧化酶、磷脂酶等的释放,增加前列腺素及花生四烯酸的合成,诱发宫缩,使宫腔内压力升高,从而导致胎膜逐渐变薄,进而增加胎膜破裂风险。

1.1 GBS GBS 常见于人体胃肠道和生殖道的正常菌群中,可导致母婴感染,尤其在围产期具有重要临床意义。在妊娠期,GBS 的生殖道定植是早产和 PPROM 的危险因素之一。感染 GBS 的孕妇可能通过垂直传播引发新生儿早发型败血症(EONS),表现为呼吸窘迫、败血症或脑膜炎等。GBS 可以通过 β -溶血

素直接破坏羊膜上皮细胞膜完整性,并激活宿主模式识别受体 TLR2/4,启动核因子- κ B(NF- κ B)信号通路,促进白细胞介素-6(IL-6)、IL-8 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等促炎性细胞因子释放^[6]。此外,GBS 感染还可以触发 NLRP3 炎症小体组装,通过 caspase-1 剪切 pro-IL-1 β 生成活性 IL-1 β ,进一步放大炎症级联反应。IL-1 β 通过激活 p38 MAPK 通路显著上调基质金属蛋白酶-9(MMP-9)表达,降解胶原蛋白及弹性纤维,削弱胎膜机械强度,从而引起胎膜破裂^[7]。研究发现,GBS 的代谢产物唾液酸酶还可以通过降解胎膜表面黏蛋白屏障,促进细菌侵袭及生物膜形成,增强其对宿主组织的黏附和免疫逃逸能力。生物膜持续刺激宿主免疫系统,导致慢性炎症和胎膜组织的反复损伤,最终进一步加剧胎膜组织损伤^[8-9]。

1.2 支原体与衣原体 支原体是一类无细胞壁的原核细胞型微生物,目前已发现超百种支原体,包括肺炎支原体、解脲支原体、生殖支原体、人型支原体等,其中解脲支原体、生殖支原体与 PPROM 密切相关。解脲支原体作为生殖道常见共生菌,在妊娠期可突破宿主防御屏障,通过宫颈管逆行侵入羊膜腔,抑制胎膜中 Galectin-1 等免疫调节蛋白的表达,破坏母胎免疫耐受,促进中性粒细胞胞外诱捕网(NETs)的形成,加剧组织损伤,导致胎膜破裂^[10],其 DNA 检出率在 PPROM 孕妇羊水中显著增高,约 40%的解脲支原体阳性 PPROM 患者发生早产,显著高于未感染组(20%)^[11]。生殖支原体通过表面黏附素(如 MgPa 蛋白)附着于羊膜细胞,侵入宿主细胞后诱发内质网应激和凋亡,破坏胎膜完整性。生殖支原体缺乏细胞壁的特性也能使其逃避宿主固有免疫识别,导致持续性感染,进一步损伤胎膜组织,常与解脲支原体同时感染,协同增强炎症反应和胎膜破坏^[12]。ALLEN-DANIELS 等^[13]研究提示 alr 基因与羊膜内感染和早产相关。LIU 等^[14]通过对人型支原体基因组特征进行检测,发现其含有 alr 基因,提示人型支原体感染或能导致 PPROM,但进一步机制仍有待探索。衣原体作为一类专性细胞内寄生的原核微生物,其中的沙眼衣原体与 PPROM 关联密切。沙眼衣原体可以经上行性感染引发胎膜局部炎症反应,导致 MMPs 活性升高,加速胶原降解,破坏胎膜结构完整性。此外,沙眼衣原体分泌的毒力因子如质粒编码的 Pgp3 蛋白可上调宿主血红素加氧酶-1(HO-1)表达,抑制细胞凋亡并促进持续性感染,导致慢性炎症和氧化应激损伤,加剧胎膜细胞外基质损伤^[15-16]。沙眼衣原体还能协同其他病原体(如解脲支原体)形成生物膜,增强病原体定植能力,进一步促进胎膜脆性增加^[17]。

1.3 淋球菌 淋球菌是一种革兰阴性双球菌,是人类性传播疾病淋病的专性病原体。妊娠期未经治疗的淋病与早产、自然流产、死胎、流产、生长迟缓和宫

内死亡有关^[18]。STEVENS 等^[19]研究表明,淋球菌主要感染人体黏膜表面(包括女性的宫颈),能够刺激大量中性粒细胞募集产生强烈炎症反应,并且利用炎症条件在人黏膜表面持续存在。QIAN 等^[20]研究表明,淋球菌能通过其外膜蛋白(如 OpaD)直接侵袭上皮细胞并诱导细胞坏死,在生殖道感染背景下可导致滋养细胞坏死,进一步削弱胎膜功能。但目前暂无研究直接表明淋球菌感染可导致 PPROM 的发生,后续仍需对这方面进行进一步探索。

1.4 微生物组失衡 阴道菌群失调(如乳酸杆菌减少、致病菌过度增殖)破坏了黏膜屏障的完整性,使条件致病菌(如解脲支原体、链球菌属等)通过宫颈上行定植于绒毛膜羊膜。这些微生物通过分泌毒力因子(如细菌蛋白酶、脂多糖)直接损伤胎膜细胞外基质,同时激活 Toll 样受体(TLR)等模式识别受体,触发局部促炎性细胞因子(IL-6、TNF- α)和趋化因子的释放。微生物侵袭羊膜腔后诱导的炎症反应会刺激胎膜细胞(如羊膜上皮细胞、绒毛膜滋养细胞)产生 MMPs。这些酶通过降解胶原蛋白和弹性纤维等结构蛋白,削弱胎膜的机械强度^[21]。研究显示,在 PPROM 患者羊水中 MMP-9 水平显著升高,其活性与胎膜破裂程度呈正相关。此外,炎症环境还会抑制金属蛋白酶组织抑制剂(TIMPs)的表达,进一步加剧基质降解过程^[22]。微生物组失衡还能与宿主免疫应答产生交互作用形成恶性循环:病原体持续刺激导致胎儿炎症反应综合征(FIRS),通过胎盘-胎儿血液循环引发全身性炎症,这不仅加剧胎膜损伤,还与早发型败血症等新生儿并发症直接相关。这些机制共同导致胎膜结构完整性丧失,最终引发 PPROM^[23]。

1.5 无菌性炎症 PPROM 中约 4%的病例存在羊膜腔内无菌性炎症(即炎症存在但无微生物入侵),而感染性炎症更为常见(约 21%)^[24]。无菌性炎症的触发因素包括细胞应激、组织损伤释放的“危险信号”(如 DAMPs)及胎膜衰老相关的分泌表型(SASP)。这些信号通过激活 TLR(如 TLR4)和下游 NF- κ B 通路,促进促炎性细胞因子(如 IL-6)和 MMPs 的释放,从而降解细胞外基质,削弱胎膜强度^[25]。MMPs(如 MMP-2、8、9)在无菌性炎症中活性增加,直接参与胎膜胶原和弹性纤维的分解,促进胎膜破裂^[26]。研究还发现,羊水中 fetuin-A(抑制异常钙化的蛋白)水平降低可能导致胎膜钙化,进一步加剧结构脆弱性^[27]。

2 氧化应激

氧化应激是指体内活性氧(ROS)产生与清除失衡,导致 ROS 过度积累的状态。在正常妊娠过程中,胎膜组织存在一定程度的氧化应激,但被抗氧化防御系统所平衡。然而,在 PPROM 患者中,这种平衡被打破,导致氧化应激水平显著升高。氧化应激状态下过量的 ROS 可直接攻击胎膜细胞膜脂质、蛋白质和

DNA, 导致脂质过氧化、蛋白质交联异常及 DNA 链断裂^[28]。研究显示, PPRM 患者胎膜中 3-硝基酪氨酸(蛋白质氧化标志物)和羰基化蛋白水平显著升高, 同时抗氧化能力(TAC)降低, 提示氧化损伤与抗氧化防御失衡是核心特征^[29]。氧化应激通过激活 Ras-GTPase 和 MAPK 通路诱导胎膜细胞早衰, 表现为 β -半乳糖苷酶活性升高和端粒缩短。PPROM 胎膜端粒长度显著短于正常妊娠, 提示氧化应激加速细胞衰老进程^[30]。此外, ROS 还通过上调 MMP-1 至 MMP-13 和 ADAMTS4 的表达, 直接促进胶原蛋白和弹性蛋白的分解^[31]。临床队列研究结果显示, 氧化损伤标志物 8-OHdG 在 PPRM 孕妇羊水中浓度较对照组高 4.5 倍。而 SOD2 基因 Val16Ala 多态性携带者的胎膜过氧化损伤面积扩大 38%, 与胎膜早破风险显著相关^[32]。这些发现提示, 氧化应激在 PPRM 的发生发展中起着重要作用, 抗氧化治疗可能成为预防和治疗 PPRM 的新策略。

3 细胞凋亡

细胞凋亡是程序性细胞死亡的一种形式, 在维持组织稳态中起重要作用。在正常妊娠过程中, 胎膜组织存在一定程度的细胞凋亡, 但在 PPRM 患者中, 这种凋亡过程明显增强。胎膜细胞(如羊膜上皮细胞和间充质细胞)的过度凋亡是 PPRM 的重要病理特征。研究证实, 炎症因子可以通过激活 NF- κ B 通路促进凋亡相关基因表达^[33]。例如, 羊膜间充质细胞(AMC)中 TLR 的激活可诱导 p65 核转位, 进而调控促炎性细胞因子分泌, 放大凋亡信号。而感染或氧化应激则通过线粒体途径释放细胞色素 C 并激活 caspase-3, 从而导致细胞凋亡级联反应^[34]。此外, 循环小细胞外囊泡(sEV)中的 miRNA 也通过调节靶基因参与了 PPRM 的发生。研究表明, miR-612 在早产孕妇中表达显著升高, 其可通过抑制 NF- κ B 通路下游抗凋亡因子, 促进羊膜细胞凋亡。相反, miR-1253、miR-1283 等与细胞衰老相关的 miRNA 在 PPRM 中下调, 可能通过削弱胎膜修复能力间接加剧凋亡进程^[35]。此外, 凋亡细胞释放的炎症介质(如 IL-6)可上调 MMP-9 表达, 进一步破坏胶原网络, 形成“凋亡-基质降解”恶性循环^[36]。研究表明, ADAMTS9 在炎症刺激下表达增加, 其抑制可显著减少 TNF- α 诱导的羊膜细胞凋亡, 提示其在凋亡与胎膜脆性间的桥梁作用。因此, 调控细胞凋亡过程可能成为预防和治疗 PPRM 的新策略。

4 遗传因素与表观遗传调控

近年来, 随着分子生物学技术的发展, 遗传因素和表观遗传调控在 PPRM 发病机制中的作用逐渐受到关注。胎膜结构的完整性依赖于胶原蛋白的合成与降解的动态平衡。SERPINH1 基因[编码热休克蛋白 47 (HSP47)]的启动子区功能性 SNP

(rs2523393)在非裔美国人中显著富集, 该多态性通过降低 HSP47 表达水平, 导致胶原纤维组装异常, 使胎膜机械强度下降。携带此变异的孕妇发生 PPRM 的风险增加 3.3 倍[比值比(OR)=3.3, 95%可信区间(95%CI)1.3~8.5]^[37]。MMPs 及 TIMPs 的基因多态性也起关键作用。MMP-9 基因启动子区的 CA 重复多态性中, 14 CA 重复等位基因显著增强启动子活性, 使 MMP-9 表达量增加 2.4 倍, 导致胶原过度降解。非洲裔胎儿携带该等位基因者 PPRM 风险提高 3.2 倍(OR=3.22, 95%CI 1.50~7.22)^[38]。除经典遗传变异外, 表观遗传修饰(如 DNA 甲基化、miRNA 表达)在 PPRM 中也起着重要作用。例如, 最新研究提示 miRNA 表达谱改变可能介导遗传易感性。sEV 携带的 miR-223-3p 在 PPRM 孕妇外周血中升高 8.2 倍, 通过抑制 STAT3 通路增强炎症反应。而 miR-146a 基因多态性(rs2910164)导致对 TLR4 信号负反馈减弱, 使脂多糖诱导的 MMP-9 分泌量增加 2.1 倍, 进而使 PPRM 的发生率增加^[39]。基于此, 未来的精准预防 PPRM 需整合多基因风险评估(如包含 MMP-1 等核心位点的模型), 结合阴道微生物组检测, 实现 PPRM 高危人群的早期识别。

5 其他因素

5.1 解剖异常 解剖结构不仅为生理功能提供物理基础, 其变化也会导致功能改变。母体生殖道畸形, 如子宫畸形(双角子宫、纵隔子宫)或阴道畸形等, 能改变子宫内压力分布, 使胎膜承受异常的机械应力。有研究表明, 胎膜承受异常机械应力时会发生“生物微断裂”, 这种结构性损伤与胎膜胶原纤维架构破坏有关, 能导致胎膜抗张强度下降, 诱发胎膜破裂^[40-41]。在宫颈机能不全的孕妇中, 由于宫颈结缔组织薄弱或胶原蛋白异常, 子宫下段应力分布发生了改变, 导致宫颈过早扩张, 胎膜暴露于阴道环境, 增加感染和机械性压力风险, 令胎膜承受异常剪切力, 进一步导致局部薄弱点破裂^[42-43]。XIU 等^[45]通过对宫颈锥切术后女性行回顾性研究发现, 宫颈锥切时间(<12 个月)、妊娠中期宫颈长度(<25 mm)是预测宫颈锥切后孕妇胎膜早破和早产的独立危险因素。锥切术后的宫颈腺体和胶原含量减少, 削弱宫颈黏液栓的屏障功能, 增加 PPRM 的风险^[44-45]。这些都证实先天或后天的解剖异常与 PPRM 的发生密切相关。

5.2 妊娠相关因素 羊水过少是 PPRM 的高危因素, 一项针对 3 945 名孕妇的研究发现, 甲状腺激素水平与 PPRM 存在统计学关联, 低甲状腺素水平与羊水量异常相关, 低甲状腺素血症组胎膜早破发生率显著高于对照组(OR=1.72), 提示妊娠期甲状腺功能减退与 PPRM 相关^[46]。一项回顾性研究也表明, 妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)患者 PPRM 发生率显著增高(OR 2.1~3.8), 尤其在胆汁酸高于 40

μmol/L 时^[47]。有学者在 ICP 胎盘组织中检测到胎膜胶原纤维断裂和 MMP-9 活性升高,提示胎膜结构受损^[48],也进一步证实了 ICP 可以通过破坏胎膜结构导致 PPROM 的发生。此外,妊娠期营养缺乏也与 PPROM 密切相关,维生素 C 是胶原合成的重要辅因子,其缺乏会导致胶原纤维交联障碍,降低胎膜的机械强度。研究发现,维生素 C 不足可能通过影响胎膜细胞外基质(如胶原Ⅲ和Ⅳ)的稳定性,增加 PPROM 风险^[49]。叶酸受体在羊膜组织中的表达异常可能影响 DNA 甲基化和细胞增殖,导致胎膜修复能力下降,叶酸缺乏会干扰羊膜上皮细胞的正常功能,增加胎膜脆性^[50]。妊娠期暴露于铋、铬和铈等金属环境也可能增加 PPROM 的风险,其可能导致阴道环境中 *Col-linsella* 丰度减少,从而引发 PPROM^[51]。

PPROM 是一个复杂的病理过程,其发病机制涉及感染、炎症、氧化应激、细胞凋亡、遗传因素、表观遗传调控及解剖和妊娠相关因素等多个方面。这些因素相互作用,共同导致胎膜结构和功能的破坏。深入理解 PPROM 的发病机制对于改善围产期预后具有重要意义。然而,目前仍有许多问题需要进一步研究,例如,如何通过早期干预减少 PPROM 的发生,以及如何开发针对 PPROM 的特异性治疗靶点。随着研究的不断深入,相信能够开发出更有效的预防和治疗策略,从而降低 PPROM 及其并发症的发生。

参考文献

[1] 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]. 中华围产医学杂志, 2015, 18(3): 161-167.

[2] GOLDENBERG R L, CULHANE J F, IAMS J D, et al. Epidemiology and causes of preterm birth[J]. *Lancet*, 2008, 371(9606): 75-84.

[3] MENON R, MOORE J J. Fetal membranes, not a mere appendage of the placenta, but a critical part of the Fetal-Maternal interface controlling parturition[J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2020, 47(1): 147-162.

[4] KACEROVSKY M, ROMERO R, STEPAN M, et al. Antibiotic administration reduces the rate of intraamniotic inflammation in preterm prelabor rupture of the membranes[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2020, 223(1): 114. e1-114. e20.

[5] YOU Y A, KWON E J, CHOI S J, et al. Vaginal microbiome profiles of pregnant women in Korea using a 16S metagenomics approach [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2019, 82(1): e13124.

[6] KUPERWASER F, AVITAL G, VAZ M J, et al. Host inflammatory dynamics reveal placental immune modulation by Group B *Streptococcus* during pregnancy[J]. *Mol Syst Biol*, 2023, 19(3): e11021.

[7] MCCUTCHEON C R, GADDY J A, ARONOFF D M, et al. Group B streptococcal membrane vesicles induce proinflammatory cytokine production and are sensed in an NL-

RP3 inflammasome-dependent mechanism in a human macrophage-like cell line [J]. *ACS Infect Dis*, 2025, 11(2): 453-462.

[8] ARMISTEADB, OLERE, WALDORFK A, et al. The double Life of group B streptococcus: asymptomatic colonizer and potent pathogen[J]. *J Mol Biol*, 2019, 431(16): 2914-2931.

[9] MEJAM E, ROBERTSON M, PATRASK A, et al. Interspecies Interactions within the Host: the Social Network of Group B [J]. *Infect Immun*, 2023, 91(4): e0044022.

[10] ZHANG C, CAO J, XU M, et al. The Role of Neutrophils in Chorioamnionitis [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1198831.

[11] PRZYBYLSKI M, WICHER-GOZDUR I, KIPPEN J, et al. Effect of *Ureaplasma*/*Mycoplasma* genital tract infection on preterm labor[J]. *Ginek Pol*, 2024, 95(12): 959-965.

[12] QIU Y Y, MAO S Y, LI X Q, et al. Chinese advances in understanding and managing genitourinary tract infections caused by *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, and *Ureaplasma urealyticum* [J]. *Arch Microbiol*, 2024, 207(1): 5.

[13] ALLEN-DANIELS M J, SERRANO M G, PFLUGNER L P, et al. Identification of a gene in *Mycoplasma hominis* associated with preterm birth and microbial burden in intraamniotic infection[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, 212(6): 779. e1-779. e13.

[14] LIU W W, YU Y W, WANG Y T, et al. Deciphering the genetic basis of resistome and virulome diversity among multidrug-resistant *Mycoplasma hominis* [J]. *Drug Resist Updat*, 2024, 72: 101029.

[15] CHEONG H C, CHEOK Y Y, CHAN Y T, et al. Chlamydia trachomatis plasmid-encoding Pgp3 protein induces secretion of distinct inflammatory signatures from HeLa cervical epithelial cells[J]. *BMC Microbiol*, 2023, 23(1): 58.

[16] RAY A, BHATI T, ARORA R, et al. Association of functional superoxide gene polymorphism with chlamydia trachomatis-associated recurrent spontaneous abortion [J]. *Mol Biol Rep*, 2023, 50(6): 4907-4915.

[17] DOS ANJOS BORGES L G, PASTUSCHEK J, HEIMANN Y, et al. Vaginal and neonatal microbiota in pregnant women with preterm premature rupture of membranes and consecutive early onset neonatal sepsis [J]. *BMC Med*, 2023, 21(1): 92.

[18] UNEMO M, SEIFERT H S, HOOK EW 3rd, et al. Gonorrhoea[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 79.

[19] STEVENS J S, CRISS A K. Pathogenesis of neisseria gonorrhoeae in the female reproductive tract: neutrophilic host response, sustained infection, and clinical sequelae [J]. *Curr Opin Hematol*, 2018, 25(1): 13-21.

[20] QIAN Y Y, QIAN G Y, NI H Y, et al. Exploratory study on the mechanism of necrotic effect of nourishing cells in

- the context of genital tract infection in premature rupture of membranes[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(50): e36148.
- [21] GEORGES H M, CASSIN C, TONG M, ABRAHAMS V M. TLR8-activating miR-146a-3p is an intermediate signal contributing to fetal membrane inflammation in response to bacterial LPS[J]. *Immunology*, 2024, 172(4): 577-587.
- [22] PURANDARE N, GOMEZ-LOPEZ N, ARENAS-HERNANDEZ M, et al. The MNRR1 activator nitazoxanide abrogates lipopolysaccharide-induced preterm birth in mice[J]. *Placenta*, 2023, 140: 66-71.
- [23] NGUYEN L M, ARONOFF D M, EASTMAN A J. Matrix metalloproteinases in preterm prelabor rupture of membranes in the setting of chorioamnionitis: a scoping review[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2023, 89(1): e13642.
- [24] HUNTER P J, AWOYEMI T, AYEDE A I, et al. Biological and pathological mechanisms leading to the birth of a small vulnerable newborn[J]. *Lancet*, 2023, 401(10389): 1720-1732.
- [25] KACEROVSKY M, ROMERO R, STEPAN M, et al. Antibiotic administration reduces the rate of intraamniotic inflammation in preterm prelabor rupture of the membranes[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2020, 223(1): 114. e1-114. e20.
- [26] BELLVILLE C, PONELLE-CHACHUAT F, ROUZAIRE M, et al. Physiological TLR4 regulation in human Fetal membranes as an explicative mechanism of a pathological preterm case[J]. *Elife*, 2022, 11: e71521.
- [27] TRAUSS J F 3rd, ROMERO R, GOMEZ-LOPEZ N, et al. Spontaneous preterm birth: advances toward the discovery of genetic predisposition[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, 218(3): 294-314.
- [28] SHOOK L L, BUHIMSHI C S, DULAY A T, et al. Calciprotein particles as potential etiologic agents of idiopathic preterm birth[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(364): 364ra154.
- [29] DUTTA E H, BEHNIA F, BOLDOGH I, et al. Oxidative stress damage-associated molecular signaling pathways differentiate spontaneous preterm birth and preterm premature rupture of the membranes[J]. *Mol Hum Reprod*, 2016, 22(2): 143-157.
- [30] MARTIN L F, MOÇO N P, DE LIMA M D, et al. Histologic chorioamnionitis does not modulate the oxidative stress and antioxidant status in pregnancies complicated by spontaneous preterm delivery [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2017, 17(1): 376.
- [31] MENON R, YU J, BASANTA-HENRY P, et al. Short fetal leukocyte telomere length and preterm prelabor rupture of the membranes [J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e31136.
- [32] OZLER S, OZTAS E, GULER B G, et al. ADAMTS4 and oxidative/antioxidative status in preterm premature rupture of membranes[J]. *Fetal Pediatr Pathol*, 2016, 35(4): 239-250.
- [33] ZHANG X, HE X, WEI L, et al. Nuclear erythroid 2-related factor 2 protects against reactive oxygen species-induced preterm premature rupture of membranes through regulation of mitochondria [J]. *Biol Reprod*, 2023, 109(3): 330-339.
- [34] LI W, ZHAO X, LI S, et al. Upregulation of TNF- α and IL-6 induces preterm premature rupture of membranes by activation of ADAMTS-9 in embryonic membrane cells [J]. *Life Sci*, 2020, 260: 118237.
- [35] SATO B L, COLLIER E S, VERMUDEZ S A, et al. Human amnion mesenchymal cells are pro-inflammatory when activated by the toll-like receptor 2/6 ligand, macrophage-activating lipoprotein-2 [J]. *Placenta*, 2016, 44: 69-79.
- [36] RAMOS B R A, TRONCO J A, CARVALHO M, et al. Circulating extracellular vesicles microRNAs are altered in women undergoing preterm birth[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5527.
- [37] WEISS A, GOLDMAN S, SHALEV E. The Matrix Metalloproteinases (MMPs) in the Decidua and Fetal Membranes[J]. *Front Biosci*, 2007, 12: 649-659.
- [38] WANG H, PARRY S, MACONES G, et al. A functional SNP in the promoter of the SERPINH1 gene increases risk of preterm premature rupture of membranes in african americans[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(36): 13463-13467.
- [39] ELIAS D, GIMENEZ L, POLETTA F, et al. Preterm birth and genitourinary tract infections: assessing gene-environment interaction[J]. *Pediatr Res*, 2021, 90(3): 678-683.
- [40] MIKKELSEN E, HUPPERTZ B, SINGH R, et al. mRNA and protein expression in human fetal membrane cells: potential biomarkers for preterm prelabor rupture of the fetal membranes? [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(21): 15826.
- [41] ROBIN A, TESSIER DOYEN N, BEN RHAIE M, et al. Influence of clinical risk factors for preterm premature rupture of membranes (PPROM) on the elastic strength of fetal membranes at term: a prospective study[J]. *PLoS One*, 2024, 19(12): e0312760.
- [42] OCAL A, DEMIRCI O, OZGOKCE C, et al. Protruding vs. visible prolapsed fetal membranes adversely affects the outcome of cervical insufficiency[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2023, 27(20): 9937-9946.
- [43] UYAN HENDEM D, OLUKLU D, MENEKSE BESER D, et al. Role of cervical sliding sign in predicting preterm delivery in pregnancies complicated with preterm premature rupture of membranes [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2023, 160(3): 886-891.
- [44] XIU Y L, LIN Z, PAN M. Establishment and validation of a prognostic model for premature ru-(下转第 2406 页)

ment in the human subject[J]. J Orthod, 2001, 28(1): 29-38.

[35] 王凡, 白玉兴, 祁鹏, 等. 无托槽隐形矫治尖牙整体移动的生物力学研究[J]. 医用生物力学, 2007, 22(2): 133-136.

[36] GOMEZ J P, PEÑA F M, MARTÍNEZ V, et al. Initial force systems during bodily tooth movement with plastic aligners and composite attachments: a three-dimensional finite element analysis[J]. Angle Orthod, 2015, 85(3): 454-460.

[37] 曾红. 控根附件对无托槽隐形矫治磨牙近中移动影响的三维有限元分析[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2018.

[38] 杜庆玲, 李伯休, 王栋才, 等. 不同控根附件对无托槽隐形矫治远移尖牙的影响[J]. 医用生物力学, 2021, 36(2): 257-263.

[39] 许诺. 无托槽隐形矫治器不同附件远移上颌尖牙的三维有限元分析[D]. 兰州: 兰州大学, 2018.

[40] 白煜, 赵贺剑, 杨富刚, 等. Power Arm 在隐形矫治器联合微种植钉整体内收上前牙中的作用[J]. 医用生物力学, 2021, 36(1): 79-84.

[41] 张琦. 无托槽隐形矫治器不同边缘设计对成人牙周炎患者下前牙受力影响的三维有限元分析[D]. 南昌: 南昌大学, 2020.

[42] 王文超. 无托槽隐形矫治器边缘伸展及附件设计对成人牙周炎患者拔除单颗下前牙内收时受力影响的三维有限元分析[D]. 南昌: 南昌大学, 2022.

[43] 吴晓君, 曾裕文, 熊国平. 无托槽矫治伴牙槽骨吸收倾斜上切牙的有限元分析及最佳矫治器厚度探讨[J]. 临床口腔医学杂志, 2021, 37(10): 583-586.

[44] SEO J H, EGHAN-ACQUAH E, KIM M S, et al. Comparative analysis of stress in the periodontal ligament and center of rotation in the tooth after orthodontic treatment depending on clear aligner Thickness-Finite element analysis study[J]. Materials (Basel), 2021, 14(2): 324.

[45] MA Y N, LI S. The optimal orthodontic displacement of clear aligner for mild, moderate and severe periodontal conditions: an in vitro study in a periodontally compromised individual using the finite element model[J]. BMC Oral Health, 2021, 21(1): 109.

[46] LI N, WANG C J, WANG Y, et al. Three-dimensional finite element analysis of retracting pathological migration of the right upper central incisor with a clear aligner[J]. Comput Methods Biomech Biomed Engin, 2024, 27(16): 2325-2332.

[47] WANG Y R, CHEN J, QIN S W, et al. An in vivo evaluation of clear aligners for optimal orthodontic force and movement to determine high-efficacy and periodontal-friendly aligner staging[J]. Heliyon, 2023, 9(4): e15317.

[48] ALSULAIMAN A A, KAYE E, JONES J, et al. Incisor malalignment and the risk of periodontal disease progression[J]. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2018, 153(4): 512-522.

[49] ZENG Y T, XIAO L W, YUAN X. Displacement and stress distribution of mandibular incisors after orthodontic treatment in the presence of alveolar bone loss under occlusal loads: a finite element analysis[J]. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2022, 161(5): e456-e465.

[50] LI W H, WANG S M, ZHANG Y Z. The effectiveness of the Invisalign appliance in extraction cases using the the ABO model grading system: a multicenter randomized controlled trial[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(5): 8276-8282.

(收稿日期: 2024-12-31 修回日期: 2025-06-26)

(上接第 2401 页)

pture of membranes and preterm delivery in pregnant women after cervical conization[J]. Am J Transl Res, 2024, 16(10): 5923-5932.

[45] KACEROVSKY M, MUSILOVA I, BARESOVA S, et al. Cervical excisional treatment increases the risk of intraamniotic infection in subsequent pregnancy complicated by preterm prelabor rupture of membranes[J]. Am J Obstet Gynecol, 2023, 229(1): 51. e1-51. e13.

[46] CHEN L M, YE E L, SUN M L, et al. Association between third trimester maternal isolated hypothyroxinemia and adverse pregnancy outcomes[J]. Endocr J, 2023, 70(6): 611-618.

[47] PSARKER M, ZAMUDIO A R, DEBOLT C, et al. Beyond stillbirth: association of intrahepatic cholestasis of pregnancy severity and adverse outcomes[J]. Am J Obstet Gynecol, 2022, 227(517): e1-517.

[48] FANG D J, FANG Y, ZHANG W Q, et al. Comprehensive analysis of quantitative proteomics with DIA mass spectrometry and ceRNA network in intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 854425.

[49] PEJCIC A V, PETROVIC N Z, DJORDJIC M D, et al. Vitamin C levels in pregnant women and the efficacy of vitamin C supplements in preventing premature rupture of membranes: a systematic review and Meta-analysis[J]. Balkan Med J, 2024, 41(4): 248-260.

[50] LEE A Y, KONG D Q, CHO H, et al. Investigating the regenerative effects of folic acid on human amniotic epithelial stem cells and amniotic pore culture technique (APCT) model in vitro using an integrated pharmacological-bioinformatic approach[J]. Placenta, 2023, 138: 60-67.

[51] ZHANG D Y, DONG R, JIANG T T, et al. The relationships of metals exposure and disturbance of the vaginal microbiota with the risk of PROM: results from a birth cohort study[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2025, 289: 117420.

(收稿日期: 2025-03-13 修回日期: 2025-07-02)