

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.08.004

妇幼健康专题

孕妇胎膜厚度、外周血 Th17/Treg 变化及预测早产价值的 ROC 分析

陈秀敏, 吴熊军, 许文彬, 邓乾葆

基金项目: 海南省卫生健康行业科研项目(19A200503)

作者单位: 570311 海口, 海南医学院第二附属医院妇产科

通信作者: 吴熊军, E-mail: wuxiongjun@163.com

【摘要】 目的 分析孕妇胎膜厚度、外周血辅助性 T 细胞 17(Th17)/调节性 T 细胞(Treg)变化预测早产的价值。方法 选取 2020 年 1 月—2021 年 8 月海南医学院第二附属医院妇产科就诊的先兆早产孕妇 102 例为观察组, 再根据是否早产分为非早产亚组 37 例和早产亚组 65 例, 另选取同期正常产检孕妇 102 例为对照组。比较 2 组孕妇胎膜厚度、外周血 Th17/Treg 水平及不同亚组间临床资料, 采用 Logistic 回归模型分析早产的影响因素, ROC 曲线分析胎膜厚度、外周血 Th17/Treg 水平预测早产的价值, 并比较观察组新生儿中早产儿和足月儿并发症发生率。结果 观察组胎膜厚度、外周血 Th17、Th17/Treg 水平高于对照组, Treg 水平低于对照组($t/P=3.976/<0.001, 11.008/<0.001, 39.875/<0.001, 30.501/<0.001$); 早产亚组孕妇年龄 ≥ 30 岁、孕周 28~33 周、妊娠期高血压疾病占比高于非早产亚组($\chi^2/P=6.585/0.010, 4.184/0.041, 3.972/0.046$), 胎膜厚度、Th17/Treg 水平高于非早产亚组($t/P=2.837/0.006, 3.210/0.002$); 胎膜厚度、Th17/Treg 水平升高均是增加早产风险的独立危险因素[$OR(95\% CI)=3.683(1.869\sim 7.257), 3.253(2.004\sim 6.281)$]; 胎膜厚度、Th17/Treg 及二者联合预测早产的 AUC 为 0.791、0.766、0.861, 联合检测价值大于单项指标检测($Z/P=2.586/0.010, 2.806/0.005$); 早产儿高胆红素血症、呼吸窘迫综合征发生率高于足月儿($\chi^2/P=4.067/0.044, 8.074/0.005$)。结论 孕妇胎膜厚度增加、外周血 Th17/Treg 水平升高时存在早产风险, 检测二者水平对早产预测具有较高价值, 有利于减少新生儿并发症。

【关键词】 早产; 胎膜厚度; 辅助性 T 细胞 17/调节性 T 细胞; 新生儿并发症**【中图分类号】** R714.21 **【文献标识码】** A

ROC analysis of fetal membrane thickness, peripheral blood Th17/Treg changes and prediction of preterm birth in pregnant women Chen Xiumin, Wu Xiongjun, Xu Wenbin, Deng Ganbao. Department of Obstetrics and Gynecology, Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Hainan Province, Haikou 570311, China

Corresponding author: Wu Xiongjun, E-mail: wuxiongjun@163.com

Funding program: Hainan Health Industry Scientific Research Project (19A200503)

【Abstract】 Objective To analyze the values of fetal membrane thickness and peripheral blood T helper 17 (Th17)/regulatory T cells (Treg) changes in pregnant women in predicting preterm birth. **Methods** A total of 102 pregnant women with threatened preterm birth who visited the Department of Obstetrics and Gynecology of the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College from January 2020 to August 2021 were selected as the observation group, and then divided into a non-preterm subgroup of 37 cases and a preterm subgroup of 65 cases according to whether they were premature. Another 102 pregnant women with normal obstetric examination during the same period were selected as the control group. The fetal membrane thickness, peripheral blood Th17/Treg levels and clinical data between the two groups were compared between the two groups. Logistic regression model was used to analyze the influencing factors of preterm birth. The ROC curve was used to analyze the value of fetal membrane thickness and peripheral blood Th17/Treg levels in predicting preterm birth. The complication rates of premature infants and term infants in the observation group were compared. **Results** Membrane thickness, peripheral blood Th17 and Th17/Treg levels in the observation group were higher than those in the control group, and Treg levels were lower than those in the control group ($t/P=3.976/<0.001, 11.008/<0.001, 39.875/<0.001, 30.501/<0.001$); Preterm birth subgroup was higher than that of non-preterm birth subgroup ($\chi^2/P=6.585/0.010, 4.184/0.041, 3.972/0.046$), fetal membrane Thickness and Th17/Treg levels were higher than those in the non-preterm subgroup ($t/P=2.837/0.006, 3.210/$

0.002); membrane thickness and Th17/Treg levels were both independent risk factors for increasing the risk of preterm birth [OR(95%CI) = 3.683(1.869 - 7.257), 3.253(2.004 - 6.281)]; the AUCs of membrane thickness, Th17/Treg and their combination in predicting preterm birth were 0.791, 0.766, and 0.861, and the combined detection value was greater than the single index detection (Z/P = 2.586/0.010, 2.806/0.005); the incidence of hyperbilirubinemia and respiratory distress syndrome in preterm infants was higher than that in term infants ($\chi^2/P = 4.067/0.044, 8.074/0.005$). **Conclusion** Pregnant women at risk of preterm birth may have increased membrane thickness and increased peripheral blood Th17/Treg levels. Detection of the two levels is of high value in predicting preterm birth and is beneficial to reduce neonatal complications.

【Key words】 Premature delivery; Fetal membrane thickness; T helper 17 /regulatory T cells; Neonatal complications

早产是围生儿致死重要原因之一,发病率为5% ~ 15%,部分产妇经保胎可继续妊娠,但部分产妇可进展至难免流产^[1-2]。早产是多因素、多过程参与作用的结果,尽管其确切发病机制尚未完全明确,但近年相继有研究提出,早产与宫内亚临床性感染、炎性免疫应答关系密切^[3-4]。辅助性 T 细胞 17 (T helper cell 17, Th17)、调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)是 CD4⁺ T 淋巴细胞家族成员,二者分化过程呈互相依赖性,但其免疫调节作用完全相反,共同维持机体免疫稳定及平衡^[5]。近年越来越多研究显示, Th17、Treg 作为效应及调节细胞参与妊娠的建立及维持过程,若 Th17/Treg 失衡可能会导致妊娠失败^[6-7]。另外,胎膜是确保胎儿发育环境稳定性的主要结构之一,而感染及炎性因素均会致胎膜水肿增厚;同时有研究证实, Th17 细胞因子可通过激活活性氧/核因子 κ B 而促进细胞外基质胶原降解,降低胎膜韧性,增加破裂风险^[8]。鉴于此,现分析孕妇胎膜厚度、外周血 Th17/Treg 变化在预测早产中的价值,为临床完善相关机制提供参考,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月—2021 年 8 月海南医学院第二附属医院妇产科就诊的先兆早产孕妇 102 例为观察组,选取同期正常产检孕妇 102 例为对照组。2 组年龄、孕周、体质量指数(BMI)、产妇类型、人工流产史、早产史、饮酒史、吸烟史等基础资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经医院伦理委员会批准(K20191223321),受试者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①先兆早产参考《妇产科学》^[9]诊断标准;②孕周 28 ~ 36⁺6 周;③无妊娠期综合征。(2) 排除标准:①胎膜早破;②伴严重肝、肾、心功能不全者;③胎儿畸形;④前置胎盘;⑤低置胎盘。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 超声检查:采用迈瑞 DC-70S 型超声仪,腹部探头 1 ~ 5 MHz,探头与腹壁垂直,扫描脐带入口宫颈

表 1 对照组与观察组临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between control group and observation group

项 目	对照组 (n = 102)	观察组 (n = 102)	t/ χ^2 值	P 值
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	28.83 ± 1.95	29.35 ± 2.03	1.866	0.064
孕周($\bar{x} \pm s$)	33.28 ± 1.71	32.86 ± 1.85	1.684	0.094
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	21.83 ± 1.28	22.06 ± 1.33	1.258	0.210
产妇类型				
初产	60(58.82)	56(54.90)	0.320	0.572
[例(%)]				
经产	42(41.18)	46(45.10)		
人工流产史				
有	32(31.37)	36(35.29)	0.353	0.553
[例(%)]				
无	70(68.63)	66(64.71)		
早产史				
有	26(25.49)	31(30.39)	0.609	0.435
[例(%)]				
无	76(74.51)	71(69.61)		
饮酒史 [例(%)]	13(12.75)	11(10.78)	0.189	0.664
吸烟史 [例(%)]	6(5.88)	9(8.82)	0.648	0.421

方向 ≤ 3 cm 部位,测量羊膜、绒毛膜结构外缘 3 次,取平均值作为胎膜厚度。常规观察胎儿发育情况,测生物物理参数,评估胎儿发育。

1.3.2 外周血 Th17、Treg 水平检测:产妇入院后采用肝素抗凝真空管采集晨起空腹静脉血 2 ml,应用美国 BD FACS calibur 流式细胞仪检测 CD4⁺ T 细胞内 Th17、Treg 细胞占比,并计算 Th17/Treg 比值。

1.3.3 新生儿并发症发生率:记录新生儿并发症发生情况,包括高胆红素血症、呼吸窘迫综合征、贫血、感染、脑室内出血等。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件对数据统计分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Logistic 回归模型分析早产的影响因素;采用 MedCalc 11.4 绘制受试者工作特征曲线(ROC),分析胎膜厚度、外周血 Th17/Treg 水平对早产的预测价值,获取曲线下面积(AUC)并采用 De-long 非参数法比较不同指标 AUC 差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组胎膜厚度、外周血 Th17/Treg 水平比较 观察组胎膜厚度、外周血 Th17、Th17/Treg 水平高于对照

组, Treg 低于对照组 ($P < 0.01$), 见表 2。

表 2 对照组与观察组胎膜厚度、外周血 Th17/Treg 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of membrane thickness and Th17/Treg levels in peripheral blood between control group and observation group

组别	例数	胎膜厚度(cm)	Th17(%)	Treg(%)	Th17/Treg
对照组	102	1.26 ± 0.20	0.39 ± 0.13	0.63 ± 0.14	0.62 ± 0.13
观察组	102	1.38 ± 0.23	0.65 ± 0.20	0.17 ± 0.06	3.82 ± 0.80
t 值		3.976	11.008	30.501	39.875
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 观察组孕妇不同亚组临床特征比较 观察组 102 例孕妇早产 65 例(63.73%, 早产亚组), 非早产 37 例(非早产亚组)。早产亚组孕妇年龄 ≥ 30 岁、孕周 28 ~ 33 周、妊娠期高血压疾病占比及胎膜厚度、Th17/Treg 水平高于非早产亚组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.3 相关因素的多重共线性检验 将表 3 中差异有统计学意义的项(年龄、孕周、妊娠期高血压疾病、胎膜厚度、Th17/Treg)进行多重共线性检验, 发现上述因素容差在 0.380 ~ 0.736, 方差膨胀因子(VIF)在 1.358 ~ 2.631, 因此认为多重共线可能性低, 见表 4。

2.4 影响早产的 Logistic 多因素回归分析 经多因素回归分析显示, 胎膜厚度、Th17/Treg 升高均是增加早产风险的危险因素 ($P < 0.01$), 见表 5。

表 3 观察组孕妇是否早产在不同临床特征中比较

Tab. 3 Preterm birth or not of pregnant women in observation group was compared in different clinical characteristics

因素	非早产亚组(n=37)	早产亚组(n=65)	χ^2/t 值	P 值
年龄[例(%)]	<30 岁	24(64.86)	6.585	0.010
	≥30 岁	13(35.14)		
孕周[例(%)]	28 ~ 33 周	15(40.54)	4.184	0.041
	34 ~ 36 周	22(59.46)		
产妇类型[例(%)]	初产妇	20(54.05)	0.017	0.897
	经产妇	17(45.95)		
孕前体质质量指数[例(%)]	<24 kg/m ²	27(72.97)	0.311	0.577
	≥24 kg/m ²	10(27.03)		
妊娠情况[例(%)]	单胎	37(100.00)	-	0.300*
	双胎	0		
孕早期感冒[例(%)]	5(13.51)	11(16.92)	0.207	0.649
辅助生殖技术受孕[例(%)]	4(10.81)	14(21.54)	2.264	0.132
人工流产史[例(%)]	12(32.43)	24(36.92)	0.208	0.648
早产史[例(%)]	8(21.62)	23(35.38)	2.111	0.146
妊娠期高血压疾病[例(%)]	4(10.81)	18(27.69)	3.972	0.046
妊娠期糖尿病[例(%)]	3(8.11)	9(13.85)	0.297	0.586
贫血[例(%)]	11(29.73)	20(30.77)	0.012	0.913
胎膜厚度($\bar{x} \pm s$, cm)	1.29 ± 0.22	1.43 ± 0.25	2.837	0.006
Th17/Treg($\bar{x} \pm s$)	3.49 ± 0.78	4.04 ± 0.86	3.210	0.002

注: Fisher 确切概率法

表 4 相关因素的多重共线性检验

Tab. 4 Multicollinearity test of related factors

因素	容差	VIF
年龄	0.475	2.107
孕周	0.736	1.358
妊娠期高血压疾病	0.380	2.631
胎膜厚度	0.499	2.003
Th17/Treg	0.527	1.897

表 5 影响早产的 Logistic 多因素回归分析

Tab. 5 Logistic multivariate regression analysis on the effect of preterm birth

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
年龄 ≥ 30 岁	0.615	0.382	2.590	0.202	1.849	0.637 ~ 5.369
孕周 34 ~ 36 周	-0.250	0.416	0.360	0.711	0.779	0.158 ~ 3.841
妊娠期高血压疾病	0.596	0.402	2.197	0.231	1.814	0.470 ~ 7.005
胎膜厚度增加	1.304	0.328	15.798	<0.001	3.683	1.869 ~ 7.257
Th17/Treg 高	1.180	0.401	8.654	0.003	3.253	2.004 ~ 6.281

2.5 胎膜厚度、Th17/Treg 对早产风险的预测价值 ROC 曲线分析发现, 胎膜厚度、Th17/Treg 水平及二者联合预测早产的 AUC 分别为 0.791、0.766、0.861, 二者联合预测早产的价值高于单项指标预测 ($Z/P = 2.586/0.010, 2.806/0.005$), 见图 1、表 6。

2.6 观察组中足月与早产新生儿并发症发生率比较 观察组 102 例孕妇(双胎 3 例), 活产胎儿 105 胎, 早产儿 68 胎。早产儿高胆红素血症、呼吸窘迫综合征发

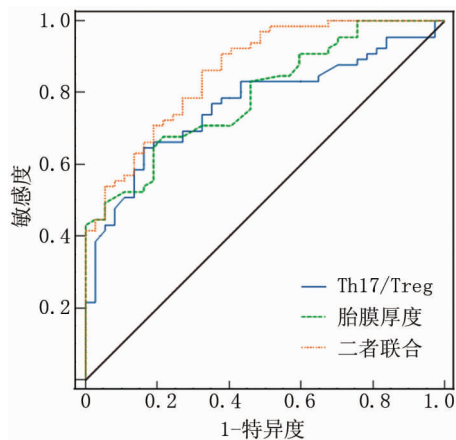


图 1 胎膜厚度、Th17/Treg 水平预测早产风险的 ROC 曲线

Fig. 1 The ROC curve of fetal membrane thickness and Th17/Treg level predicting the risk of preterm birth

表 6 胎膜厚度、Th17/Treg 水平对早产风险的预测价值

Tab. 6 The predictive value of fetal membrane thickness and Th17/Treg level on the risk of preterm birth

指标	Cut-off 值	AUC	OR	敏感度	特异度	约登指数
胎膜厚度	1.42 cm	0.791	7.63	0.677	0.784	0.461
Th17/Treg	3.88	0.766	9.48	0.646	0.838	0.484
二者联合	—	0.861	13.30	0.861	0.716	0.577

生率高于足月儿 ($P < 0.05$), 而贫血、感染、脑室内出血与足月儿比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 7。

表 7 观察组中足月与早产新生儿并发症发生率比较 [例(%)]

Tab. 7 Comparison of the complication rates of term and preterm neonates in the observation group

新生儿	胎数	高胆红素血症	呼吸窘迫综合征	贫血	感染	脑室内出血
足月	37	8(21.62)	4(10.81)	1(2.70)	3(8.11)	0
早产	68	28(41.18)	25(36.77)	5(7.35)	13(19.12)	3(4.41)
χ^2 值		4.067	8.074	0.292	2.249	0.467
P 值		0.044	0.005	0.589	0.134	0.495

3 讨论

早产诱发因素众多, 其中胎儿因素、母体因素均可能引起早产^[10]。目前阴道指检是临床了解宫颈情况的主要手段, 并可以此评估早产风险, 尽管操作简单且可为临床提供一定参考依据, 但也存在一定不足, 尤其是在评估先兆早产患者进展至难免流产风险方面缺乏客观性^[11]。因此, 需积极完善相关风险评估机制以指导临床积极制定干预策略。

胎膜属于胎儿重要附属物, 具有包裹及保护胎儿作用。近年研究证实, 感染引起羊膜、绒毛膜炎性反应及其所致的胎膜早破可诱发早产, 破膜孕妇 7 d 内发生早产几率高达 50% ~ 70%, 早产胎儿胎膜厚度高于正常分娩胎儿, 且早产胎膜厚度与继续妊娠胎龄间呈负相关^[12-13]。本研究也发现, 先兆早产孕妇胎膜显著增厚, 与上述研究结果一致。此外, 本研究还发现, 经保胎治疗仍进展至难免早产的孕妇胎膜厚度高于保胎成功孕妇 ($P < 0.01$)。分析主要是因正常情况胎膜厚度随孕周增加而增加, 并在一定合理范围内 (< 5 cm), 若胎膜受感染、免疫应答异常等影响出现水肿增厚可能会误导机体过早的激活分娩机制, 且胎膜厚度越大, 此效应越强烈以致保胎失败^[14-15]。但还有研究表明, 个体间胎膜厚度存在一定差异, 受孕周影响较大, 且检测位置不同可能对结果评定有一定影响^[16]。本研究选取距脐带插入位置 3 cm 且靠近宫颈处检测胎膜厚度, 主要是此处上行感染风险较大, 局部图像放大后较易测量, 所测结果更能代表胎膜病理性改变情况^[17]。同时本研究发现, 在对早产的影响方面, 孕周、胎膜厚度间不具有共线性, 胎膜厚度每增加 1 个单位, 早产风险增加 2.683 倍, 且经 ROC 分析, 胎膜厚度高时在预测保胎失败方面具有一定价值。上述研究均提示, 胎膜厚度或可应用于先兆早产病情转归的评估。但不难发现, 胎膜厚度变化属病理性改变, 当其出现显著异常时可能先兆早产已进展至较严重阶段。因此, 单纯从此方面评估可能会错失最佳保胎时机, 而先兆早产进展所涉及的生化层面改变或能为临床更早评估先兆早产转归情况提供依据。

妊娠的本质是“同种异体移植”过程, 其携带来自母体 50% 的抗原组织, 其中免疫耐受调节是此过程的重要调节机制之一, 妊娠成功需母—胎间免疫耐受^[18-20]。以往研究指出, Th1/Th2 细胞平衡稳定是妊娠维持的必要条件^[21]。但近年随着相关研究不断深入发现, Th1/Th2 细胞平衡无法完全解释母—胎间免疫平衡机制^[22-23]。有研究显示, 人早期蜕膜内富含 Treg 细胞, 其在孕 24 周即滋养细胞侵入母体达最大限度时达到高峰, 待分娩后逐渐回归较低水平^[24]。Th17 是与自身免疫、炎性疾病、移植排斥等密切相关的一种 CD4⁺ 效应细胞, 在机体防御及自身免疫性疾病中发挥重要作用。多项研究证实, Th17 细胞在器官移植、类风湿性关节炎等患者外周血中含量升高^[25-26]。另外, Treg 细胞是控制机体自身免疫反应的一类 T 细胞亚群, 主要介导免疫抑制。正常情况, Th17/Treg 处于动态平衡, 共同维持机体正常的免疫功能。本研究推测,

Th17/Treg 异常可能与先兆早产发生发展有关。经 Logistic 回归模型分析, Th17/Treg 水平升高是早产的独立危险因素。主要是母体被感染后, Th17 细胞启动免疫应答致 Th17/Treg 平衡向 Th17 偏移, 继而激活中性粒细胞、巨噬细胞等炎性细胞的增殖及成熟机制, 并向感染部位聚集, 通过上述细胞的活化及相关炎性介质释放形成炎性级联反应, 若感染持续存在则最终造成胎膜增厚, 发动分娩^[27-28]。但结合现有研究分析^[29-30], Th17/Treg 水平异常并非早产的必然条件。因此, 单纯 Th17/Treg 生化检验难免存在片面性, 而与病理性检验相结合或更具客观性。本研究经 ROC 分析发现, 胎膜厚度、Th17/Treg 联合预测早产的 AUC 为 0.861, 具有较高的预测效能。此外, 先兆早产孕妇早期 Th17/Treg 及胎膜厚度异常并不同步, 提示临床在孕妇孕检中若发现 Th17/Treg 水平异常则需加强先兆早产防控意识, 积极干预并定期检测胎膜厚度, 若异常则需加强干预策略, 尽量延长孕周, 降低早产儿并发症发生风险。

综上所述, 胎膜厚度增加、外周血 Th17/Treg 水平升高是先兆早产孕妇进展至难免早产的独立危险因素, 二者联合检测可提升早产的预测效能, 对指导临床完善干预策略、减少新生儿并发症具有重要意义。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

陈秀敏: 实施研究过程, 论文撰写; 吴熊军: 提出研究思路, 论文审核; 许文彬: 课题设计, 实施研究过程; 邓乾葆: 实施研究过程, 分析试验数据

参考文献

[1] Albert PS. Estimating recurrence and incidence of preterm birth subject to measurement error in gestational age: A hidden Markov modeling approach[J]. *Stat Med*, 2018, 37(12): 1973-1985. DOI: 10.1002/sim.7624.

[2] 王华, 程玉梅, 陈永萍, 等. 某院近五年婴儿出生发生早产状况及预后分析[J]. *中国儿童保健杂志*, 2019, 27(10): 1128-1132. DOI: 10.11852/zgetbjzz2018-1808.

Wang H, Cheng YM, Chen YP, et al. Analysis on the status and prognosis of infants born prematurely in a hospital in the past five years[J]. *China Journal of Child Health*, 2019, 27(10): 1128-1132. DOI: 10.11852/zgetbjzz2018-1808.

[3] 吴琦琳, 许雅, 杨洁莹, 等. 深圳市龙华区新生儿早产危险因素病例对照研究[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(18): 4231-4233. DOI: 10.7620/zgfybj. j. issn. 1001-4411. 2019. 18. 40.

Wu QL, Xu Y, Yang JY, et al. A case-control study on risk factors of neonatal preterm birth in Longhua District, Shenzhen[J]. *China Maternal and Child Health*, 2019, 34(18): 4231-4233. DOI: 10.7620/zgfybj. j. issn. 1001-4411. 2019. 18. 40.

[4] 付成娟, 刘青, 刘刚, 等. 产妇产内感染相关炎症因子与早产儿脑损伤的相关性分析[J]. *神经损伤与功能重建*, 2018, 13(9): 476-

478. DOI: 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2018.09.014.

Fu CJ, Liu Q, Liu G, et al. Correlation analysis of inflammatory factors related to maternal intrauterine infection and brain injury in premature infants[J]. *Neurological Injury and Functional Reconstruction*, 2018, 13(9): 476-478. DOI: 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2018.09.014.

[5] Ronzoni S, Steckle V, DSouza R, et al. Cytokine changes in maternal peripheral blood correlate with time-to-delivery in pregnancies complicated by premature prelabor rupture of the membranes[J]. *Reprod Sci*, 2019, 26(9): 1266-1276. DOI: 10.1177/1933719118815590.

[6] Li W, Geng L, Liu X, et al. Recombinant adiponectin alleviates abortion in mice by regulating Th17/Treg imbalance via p38MAPK-STAT5 pathway[J]. *Biol Reprod*, 2019, 100(4): 1008-1017. DOI: 10.1093/biolre/iyoy251.

[7] 邢超, 楼文文, 熊文栋, 等. Th17/Treg 细胞在女性妊娠和分娩中的作用[J]. *中国卫生检验杂志*, 2018, 28(5): 545-547. DOI: CNKI:SUN:ZJWJZ.0.2018-05-011.

Xing C, Lou WW, Xiong WD, et al. The role of Th17/Treg cells in female pregnancy and childbirth[J]. *China Journal of Health Inspection*, 2018, 28(5): 545-547. DOI: CNKI: SUN: ZJWJZ. 0. 2018-05-011.

[8] Fedorka CE, El-Sheikh Ali H, Walker OF, et al. The imbalance of the Th17/Treg axis following equine ascending placental infection[J]. *J Reprod Immunol*, 2021, 144(1): 103268. DOI: 10.1016/j.jri.2020.103268.

[9] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 95-98.

[10] 张凯, 谢成茂, 全紫薇, 等. 妊娠期脂质代谢异常与早产的关系相关研究[J]. *医学研究杂志*, 2018, 47(10): 41-44. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.10.012.

Zhang K, Xie CM, Quan ZW, et al. Study on the relationship between abnormal lipid metabolism during pregnancy and premature birth[J]. *Journal of Medical Research*, 2018, 47(10): 41-44. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.10.012.

[11] 姜燕, 于健, 赵亚敏, 等. 产程观察中超声替代阴道指检的可行性研究[J]. *中国妇幼健康研究*, 2018, 29(7): 894-897. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5293.2018.07.018.

Jiang Y, Yu J, Zhao YM, et al. Feasibility study on the replacement of digital vaginal examination by ultrasound in observation of labor process[J]. *China Maternal and Child Health Research*, 2018, 29(7): 894-897. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5293.2018.07.018.

[12] 苗菁菁, 喻红霞, 邵文嘉, 等. 宫颈长度及胎膜厚度预测双胎妊娠早产的价值研究[J]. *中国全科医学*, 2021, 24(33): 4240-4245. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.02.045.

Miao JJ, Yu HX, Shao WJ, et al. The value of cervical length and membrane thickness in predicting premature birth in twin pregnancy[J]. *Chinese General Medicine*, 2021, 24(33): 4240-4245. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.02.045.

[13] Verbruggen SW, Oyen ML, Phillips AT, et al. Function and failure of the fetal membrane: Modelling the mechanics of the chorion and amnion[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0171588. DOI: 10.1371/journal.pone.0171588.

- [14] 梅莉. 细菌性阴道病与胎膜早破、早产的相关性及意义[J]. 河北医药, 2020, 42(21): 3311-3313, 3317. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-7386. 2020. 21. 029.
- Mei L. Correlation and significance of bacterial vaginosis with premature rupture of membranes and premature birth[J]. Hebei Medicine, 2020, 42(21): 3311-3313, 3317. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-7386. 2020. 21. 029.
- [15] Li PC, Ding DC. Vaginal delivery in a pregnant woman with cord prolapse, velamentous cord insertion, and fetal vertex presentation: A case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97 (45) : e13221. DOI: 10. 1097/MD. 000000000013221.
- [16] Menon R, Richardson LS, Lappas M. Fetal membrane architecture, aging and inflammation in pregnancy and parturition [J]. *Placenta*, 2019, 79(1): 40-45. DOI: 10. 1016/j. placenta. 2018. 11. 003.
- [17] 董军键, 钟琴, 林倩. 超声测量有症状孕妇胎膜厚度在预测早产中的应用[J]. 临床医学工程, 2019, 26(9): 1177-1178. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-4659. 2019. 09. 1177.
- Dong JJ, Zhong Q, Lin Q. Application of ultrasound measurement of fetal membrane thickness in symptomatic pregnant women in predicting preterm birth[J]. *Clinical Medical Engineering*, 2019, 26(9): 1177-1178. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-4659. 2019. 09. 1177.
- [18] Bonney EA. Alternative theories: Pregnancy and immune tolerance[J]. *J Reprod Immunol*, 2017, 123(1): 65-71. DOI: 10. 1016/j. jri. 2017. 09. 005.
- [19] 熊德庆, 申俊玲, 谢萍, 等. 宫颈弹性成像联合阴道超声预测宫颈机能不全孕妇早产的价值[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(10): 1036-1039. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 10. 014.
- Xiong DQ, Shen JL, Xie P, et al. Expression and clinical significance of LncRNACARLo-5, CDK2, CDKN1A in endometrial cancer[J]. *Chin J Diffic and Compl Cas*, 2021, 20(10): 1036-1039. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 10. 014.
- [20] 魏佳, 曾繁煜, 贾文妍, 等. 孕前体质量指数及孕期增重与早产关系[J]. 临床军医杂志, 2022, 50(1): 27-30. DOI: 10. 16680/j. 1671-3826. 2022. 01. 08.
- Wei J, Zeng FY, Jia WY, et al. Relationship between prepregnancy body mass index and pregnancy weight gain and preterm birth[J]. *Clinical Journal of Medical Officers*, 2022, 50(1): 27-30. DOI: 10. 16680/j. 1671-3826. 2022. 01. 08.
- [21] 汪洪友, 周建波, 于蕾, 等. 胎膜早破孕妇外周血 CD8⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ 调节性 T 细胞表达水平对辅助性 T 细胞 1/辅助性 T 细胞 2 平衡的影响[J]. 中国医师进修杂志, 2021, 44(10): 926-930. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115455-20201130-01703.
- Wang HY, Zhou JB, Yu L, et al. Influence of expression levels of CD8⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ regulatory T cells in peripheral blood of pregnant women with premature rupture of membranes on the balance of helper T cells 1/helper T cells 2[J]. *China Journal of Physician Advancement*, 2021, 44(10): 926-930. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115455-20201130-01703.
- [22] 陈现, 何书贵, 林蓉, 等. 调节性 B 细胞在妊娠过程中的免疫调节研究进展[J]. 生殖医学杂志, 2019, 28(3): 310-314. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-3845. 2019. 03. 021.
- Chen X, He SG, Lin R, et al. Research progress on the immune regulation of regulatory B cells during pregnancy [J]. *Journal of Reproductive Medicine*, 2019, 28(3): 310-314. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-3845. 2019. 03. 021.
- [23] 蔡红丹. 妊娠晚期孕妇 GBS 阳性患者与胎膜早破的关联及对母婴预后的影响研究[J]. 中国当代医药, 2021, 28(18): 73-76. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-4721. 2021. 18. 021.
- Cai HD. Study on the association between GBS positive women and premature rupture of membranes in late pregnancy and its influence on maternal and infant prognosis [J]. *China Modern Medicine*, 2021, 28(18): 73-76. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-4721. 2021. 18. 021.
- [24] Shigeta N, Kumasawa K, Tanaka A, et al. Dynamics of effector and naive regulatory T cells throughout pregnancy [J]. *J Reprod Immunol*, 2020, 140(1): 103135. DOI: 10. 1016/j. jri. 2020. 103135.
- [25] 李先亮, 白纯, 杨龙, 等. 大鼠肝移植免疫耐受过程 Th 细胞和 Treg 细胞因子及信号通路蛋白的变化研究 [J]. 器官移植, 2019, 10(4): 416-422. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-7445. 2019. 04. 011.
- Li XL, Bai C, Yang L, et al. Changes of Th cells and Treg cytokines and signaling pathway proteins during immune tolerance of rat liver transplantation [J]. *Organ Transplantation*, 2019, 10(4): 416-422. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-7445. 2019. 04. 011.
- [26] 周心怡, 骆耐香. Th17 细胞及其相关细胞因子在类风湿性关节炎中的作用[J]. 国际免疫学杂志, 2018, 41(2): 217-221. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4394. 2018. 02. 021.
- Zhou XY, Luo NX. The role of Th17 cells and related cytokines in rheumatoid arthritis [J]. *International Journal of Immunology*, 2018, 41(2): 217-221. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4394. 2018. 02. 021.
- [27] Qian J, Zhang N, Lin J, et al. Distinct pattern of Th17/Treg cells in pregnant women with a history of unexplained recurrent spontaneous abortion [J]. *BioSci Trends*, 2018, 12(2): 157-167. DOI: 10. 5582/bst. 2018. 01012.
- [28] Fröhlich C, Ehrhardt J, Krüger D, et al. Pregnancy status alters IL-21-mediated effects on murine B lymphocytes [J]. *Reproduction*, 2020, 159(3): 351-359. DOI: 10. 1530/REP-19-0407.
- [29] Muyayalo KP, Huang DH, Zhao SJ, et al. COVID-19 and Treg/Th17 imbalance: Potential relationship to pregnancy outcomes [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2020, 84(5): e13304. DOI: 10. 1111/aji. 13304.
- [30] 李慰, 刘敏杰, 李银芳, 等. 早产孕妇感染病原特点及外周血 Th17/Treg 细胞和血清炎症因子变化[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(16): 2520-2523. DOI: 10. 11816/cn. ni. 2020-192776.
- Li W, Liu MJ, Li YF, et al. Characteristics of infectious pathogens and changes in peripheral blood Th17/Treg cells and serum inflammatory factors in premature pregnant women [J]. *Chinese Journal of Hospital Infectious Diseases*, 2020, 30(16): 2520-2523. DOI: 10. 11816/cn. ni. 2020-192776.