

黑色素瘤缺乏因子 2 在胎膜早破并组织学绒毛膜羊膜炎患者中的表达及临床意义

王倩^{1,2}, 朱锦明², 黄蕾², 卢彩红², 李颖慧², 马春玲¹

1. 徐州医科大学研究生学院, 江苏 徐州 221004; 2. 徐州医科大学附属徐州妇幼保健院产科, 江苏 徐州 221006

摘要: **目的** 研究胎膜组织、母血、脐带血中黑色素瘤缺乏因子 2(AIM2)表达水平与胎膜早破(PROM)合并组织学绒毛膜羊膜炎(HCA)之间的关系,为感染性 PROM 的早期诊断提供参考。**方法** 选取 2018 年 5 月至 2019 年 5 月就诊的 PROM 患者(研究组)120 例及同期足月正常剖宫产孕妇(对照组)30 例作为研究对象。胎盘娩出后取新鲜胎膜,根据胎膜组织病理检查结果将研究组进一步分为 A 组:未足月胎膜早破(PPROM)合并 HCA;B 组:足月胎膜早破(TPROM)合并 HCA;C 组:PPROM 合并非 HCA;D 组:TPROM 合并非 HCA。免疫组化检测胎膜组织中 AIM2 蛋白表达水平,免疫荧光检测胎膜组织中 AIM2 和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1(caspase-1)的表达,qRT-PCR 检测胎膜组织中 AIM2 和 caspase-1 mRNA 的表达,ELISA 法检测母血及脐带血中 AIM2 及白细胞介素(IL)-1 β 、IL-18 的含量。**结果** 研究 A 和 B 组胎膜组织中 AIM2 和 caspase-1 蛋白和 mRNA 的表达较对照组、研究 C 组、D 组显著增加(P 均 <0.01);研究 C 组和 D 组表达较对照组稍增加,但差异无统计学意义(P 均 >0.05)。各组胎膜组织中 AIM2 与 caspase-1 蛋白表达呈一致性变化。研究 A 和 B 组母血及脐带血中 AIM2、IL-1 β 及 IL-18 的含量较对照组、研究 C 组、D 组显著增加($P < 0.05, P < 0.01$);研究 C 和 D 组较对照组稍增加,但差异无统计学意义(P 均 >0.05)。**结论** AIM2、caspase-1 的表达和 IL-1 β 、IL-18 的水平升高可能与 PROM 合并 HCA 有关,与非感染性的 PROM 关系不大。AIM2 及其下游因子 IL-1 β 和 IL-18 的检测对 PROM 合并 HCA 可能具有预测意义。

关键词: 胎膜早破; 组织学绒毛膜羊膜炎; 黑色素瘤缺乏因子 2; 白细胞介素-1 β ; 白细胞介素-18

中图分类号: R 714.43*3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)07-0865-05

Expression and significance of AIM2 in patients with premature rupture of fetal membranes and histologic chorioamnionitis

WANG Qian*, ZHU Jin-ming, HUANG Lei, LU Cai-hong, LI Ying-hui, MA Chun-ling

*Graduate School of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221004, China

Corresponding author: ZHU Jin-ming, E-mail: yanchengstudent@163.com

Abstract: Objective To study the associations of absent in melanoma 2 (AIM2) in the fetal membrane, maternal blood and cord blood with the premature rupture of fetal membranes (PROM) complicated by histologic chorioamnionitis (HCA) to provide reference for the early diagnosis of infectious PROM. **Methods** From May 2018 to May 2019, 120 PROM patients (experimental group) and 30 normal full-term pregnant women receiving cesarean section (control group) were selected as study subjects. According to the pathological results of fresh fetal membranes after delivery, the experimental group was subdivided into PPROM combined with HCA group (group A), pre-premature rupture of fetal membranes (TPROM) combined with HCA (group B), PPROM with non-HCA group (group C) and TPROM with non-HCA group (group D). The expression levels of AIM2 protein, AIM2 and caspase-1 and mRNA levels of AIM2 and caspase-1 in fetal membranes were respectively detected by immunohistochemistry, immunofluorescence and qRT-PCR. ELISA was used to detect the levels of AIM2, IL-1 β and IL-18 in maternal and umbilical blood. **Results** The protein and mRNA expressions of AIM2 and caspase-1 in group A and B increased compared with control group, group C and D (all $P < 0.01$), and were similar between group C, D and control group (all $P > 0.05$). The protein expressions of AIM2 and caspase-1 showed consistent changes among the four groups. The levels of AIM2, IL-1 β and IL-18 in maternal blood and cord blood were significantly higher in group A and B than those in control group, group C and D ($P < 0.05, P < 0.01$), and there were no

statistical differences in them between group C, D and control group. AIM2 and caspase-1 and high levels of IL-1 β , IL-18 may be related to PROM with HCA, but not to non-infectious PROM.

AIM2 and its downstream IL-1 β and IL-18 may have predictive significance for PROM with HCA.

Key words: Premature rupture of fetal membranes; Histologic chorioamnionitis; Absent in melanoma 2; Interleukin-1 β ; Interleukin-18

Fund program: Scientific Research Project of Xuzhou Science and Technology Bureau of Jiangsu Province (KC15SH022)

胎膜早破 (premature rupture of fetal membranes, PROM) 是一种在孕妇分娩前发生的羊膜囊自发性破裂的疾病, 根据胎膜早破发生的时间是否达到妊娠 37 周可分为足月胎膜早破 (time-premature rupture of fetal membranes, TPROM) 和未足月胎膜早破 (pre-premature rupture of fetal membranes, PPRM) [1]。流行病学研究结果显示: 我国产妇 PROM 的发病率约为 2.7% ~ 17%, 已经成为威胁母婴健康主要的妊娠并发症之一 [2]。目前研究普遍认为, 阴道菌群上行感染、输卵管炎症、滋养细胞浸润不足和羊膜腔压力变化是导致 PROM 发生的可能原因, 其中 60% 以上的 PPRM 与感染及继发的炎症级联反应有关 [3]。

绒毛膜羊膜炎 (chorioamnionitis, CA) 是一种胎膜和绒毛膜的急性炎症, 主要由阴道上行细菌入侵引起, 可造成胎膜、胎盘、羊水和宫腔感染, 也是引起 PROM 的主要原因和常见并发症 [4-5]。但是组织学绒毛膜羊膜炎 (histological chorioamnionitis, HCA) 经常因其没有具体临床症状而被忽视。PROM 合并 HCA 不仅会增加流产、早产、宫内感染、胎儿窘迫以及新生儿感染及死亡的风险, 同时还可能会引起长期的后果, 例如: 儿童后期发生过敏性疾病、发育迟缓和脑瘫, 因此极大地增加产科医生及时应对和管理感染性 PROM 的难度 [6]。

本研究通过对比检测 PPRM 合并 HCA、TPROM 合并 HCA、PPROM 合并非 HCA、TPROM 合并非 HCA 及同期足月正常剖宫产孕妇胎盘组织中黑色素瘤缺乏因子 2 (AIM2) 和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 (caspase-1) 的表达水平以及母血和脐血血清中 AIM2、白细胞介素 (IL)-1 β 、IL-18 含量情况, 分析 AIM2 炎性体在 PROM 合并 HCA 发生发展中的作用, 以期为 PROM 合并 HCA 的早期诊断和治疗提供理论参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究选取 2018 年 5 月至 2019 年 5 月于徐州医科大学附属徐州妇幼保健院产科收治的 PROM 且无临床 CA 表现的、行手术终止妊娠的孕

妇 120 例作为研究组 (60 例孕足月, 60 例未足月), 以及同期足月正常剖宫产孕妇 30 例作为对照组。本研究经徐州医科大学附属徐州妇幼保健院医学伦理委员会讨论并同意, 所有研究对象均知情并签署知情同意书。根据胎膜的病理诊断结果是否为 HCA, 结合分娩时的孕周将研究组对象分为 4 组: PPRM 合并 HCA 组 (A 组); TPROM 合并 HCA 组 (B 组); PPRM 合并非 HCA 组 (C 组); TPROM 合并非 HCA 组 (D 组)。研究组 4 组和对照组共 5 组孕妇一般情况如表 1 所示, 入选的所有孕妇均为单胎, 平素月经规律, 孕期无不良孕产史; 排除其他妊娠并发症及妊娠合并相关疾病。

表 1 5 组孕妇一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄 (岁)	孕次	产次	孕周 (周)
对照组	30	25.5 \pm 2.8	1.8 \pm 0.9	0.5 \pm 0.4	37.9 \pm 4.4
研究 A 组	32	25.2 \pm 4.1	1.8 \pm 0.9	0.8 \pm 0.3	35.3 \pm 2.1
研究 B 组	34	25.5 \pm 3.7	1.7 \pm 1.0	0.7 \pm 0.4	38.2 \pm 0.9
研究 C 组	28	27.9 \pm 4.3	1.8 \pm 1.1	0.5 \pm 0.2	35.6 \pm 3.4
研究 D 组	26	26.2 \pm 3.9	1.7 \pm 0.8	0.4 \pm 0.3	38.0 \pm 1.1

1.2 诊断标准 (1) PROM 的诊断参考第 9 版《妇产科学》诊断标准 [7]: 主诉阴道流液或外阴湿润; 窥阴器检查液体自宫颈口内流出或后穹窿有液池形成; 超声检查发现羊水量较破膜前减少; pH 试纸碱性变色; 阴道液涂片检查见到羊齿植物状结晶; 宫颈阴道液生化检查胰岛素生长因子结合蛋白-1 (IGFBP-1)、可溶性细胞间黏附分子-1 (sICAM-1)、胎盘 α 1-微球蛋白 (PAMG-1) 有意义。(2) HCA 诊断参考《妇产科病理学》诊断标准 [8]: 无 CA 临床表现, 回顾性胎膜病理检查示: 绒毛膜板及羊膜上白细胞呈弥散性聚集, 每个高倍镜视野有 5 ~ 10 个中性粒细胞浸润, 白细胞分布呈极性。

1.3 主要试剂 AIM2 酶联免疫吸附检测试剂盒组 (武汉优尔生物科技, catlog: SEG302hu)、IL-1 β 酶联免疫吸附检测试剂盒 (Proteintech, catlog: KE00021)、IL-18 酶联免疫吸附检测试剂盒 (Proteintech, catlog: KE00025)、anti-AIM2 (Proteintech, catlog: 20590-1-AP)、anti-caspase-1 (Proteintech, catlog: 22915-1-AP)。

1.4 血清采集 各组孕妇入院后前瞻性抽取肘静脉

血 4 ml, 胎儿娩出后经胎盘侧脐静脉抽取脐带血 4 ml, 静置 30 min 后离心 (3 000 转/min, 15 min), 留取上清, 置于 -80 °C 冰箱保存备用。

1.5 胎膜标本采集 胎膜娩出后, 以胎膜破裂部位为中心, 取一条 3 cm × 2 cm 的新鲜胎膜, 4 °C 生理盐水冲洗, 然后用 10% 中性甲醛固定过夜, 石蜡包埋组织块用于切片, 切片厚度为 4 μm, 切好的切片用于免疫组化和免疫荧光检测。另取部分置于 RNAlater 保存液中, -80 °C 冰箱保存备用, 用于 qRT-PCR 检测。

1.6 实验方法

1.6.1 免疫组化染色 胎膜组织切片经脱蜡后进行抗原修复; 加入 3% H₂O₂ 室温静置 15 min; BSA 封闭 30 min; 倾去封闭液后加入 AIM2 抗体 (1:100), 4 °C 孵育过夜; 加入对应二抗室温孵育 20 min; 显微镜下观察 DAB 显色情况; 苏木精复染; 经分化、脱水、透明后封片。

1.6.2 免疫荧光染色 胎膜组织切片脱蜡后进行抗原修复; BSA 封闭 30 min; 倾去封闭液后加入 AIM2 抗体 (1:100) 和 caspase-1 (1:100) 抗体, 4 °C 孵育过夜; 孵育荧光二抗, fluor-594 (Life Technologies, catalog: A21207; 1:200); Alexa Fluor 488 goat; anti-mouse IgG (Life technologies, catalog: A11001) (0.01 mol/L PBS 缓冲液稀释), 室温孵育 2 h; 加 DAPI 染细胞核 10 min; 干燥, 加入荧光防淬灭剂封片; 荧光显微镜 (Olympus) 下观察并摄片。

1.6.3 酶联免疫吸附试验 ELISA 试剂盒检测血清中 AIM2、IL-1β 与 IL-18 的水平, 操作步骤严格按照说明书进行^[9]。

1.6.4 qRT-PCR RNA 快速提取试剂盒提取各组胎膜组织的总 RNA, 使用 PrimeScriptTMRT Reagent Kit 试剂盒进行逆转录。按照 SYBR RT-PCR Kit 说明书要求, 配制定量 PCR 反应体系, 实时荧光定量 PCR 检测 AIM2 和 caspase-1 基因表达水平。引物序列设计见表 2。

表 2 RT-PCR 引物序列

Gene	正向 (5'-3')	反向 (5'-3')
AIM2	CAGGAGGAGAAGGAGAAAGTTG	GTGCAGCACGTTGCTTTG
caspase-1	CTCAGGCTCAGAAGGGAATG	CGCTGTACCCAGATTTTGT
β-actin	CTGGAACGGTGAAGGTGACA	AGGGACTTCTGTAACAATGCA

1.7 统计学方法 采用 SPSS 16.0 软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 Shapiro-Wilk 法进行正态性检验, 采用 Levene 检验法进行方差齐性检验, 符合正态性和方差齐性的组间差异比较采用方差分析, 两两比较采用 SNK-q 检验。P < 0.05 为差异具有统计学意义。

2.1 各组胎膜组织中 AIM2 表达情况的比较 免疫组化染色结果显示, 研究 A 组、B 组胎膜组织中 AIM2 蛋白的表达较其他三组显著增加; 而研究 C 组及 D 组患者胎膜组织中 AIM2 蛋白表达与对照组差异不明显; 提示合并 HCA 患者的胎膜组织中 AIM2 表达较非 HCA 患者增多。见图 1。

2.2 各组胎膜组织中 AIM2 与 caspase-1 的蛋白表达 免疫荧光染色结果显示, 研究 A 组及 B 组 AIM2 和 caspase-1 蛋白表达较其他三组显著增加, 研究 C 组及 D 组中 AIM2 与 caspase-1 蛋白表达较对照组有所增加, 但差异不明显。提示各组胎膜组织中 AIM2 与 caspase-1 蛋白表达呈一致性的变化。见图 2。

2.3 各组胎膜组织中 AIM2 与 caspase-1 的 mRNA 表达 qRT-PCR 结果显示, 研究 A 组、B 组胎膜组织中 AIM2 和 caspase-1 mRNA 表达水平较其他三组显著增加 (P 均 < 0.01), A 组与 B 组之间无差异 (P > 0.05); 研究 C 组及 D 组 AIM2 和 caspase-1 mRNA 表达水平较对照组稍增高, 但差异无统计学意义 (P 均 > 0.05); 这一结果与蛋白表达水平相一致, 且各组胎膜组织中 AIM2 与 caspase-1 mRNA 表达呈一致性的变化。见表 3。

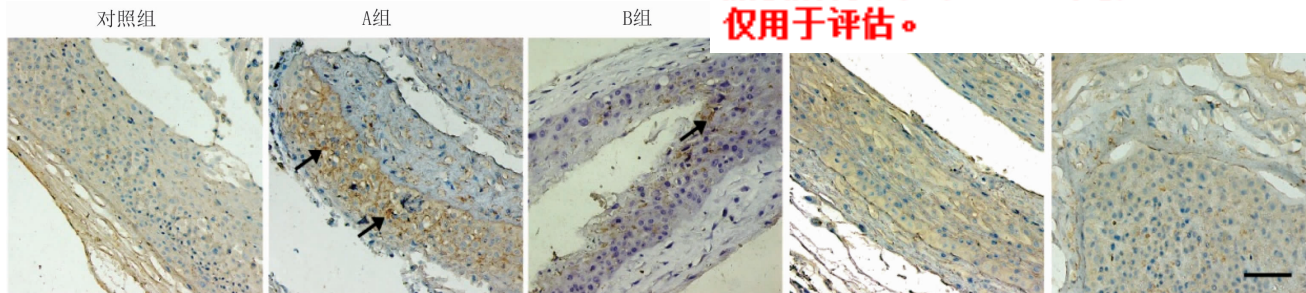
2.4 孕妇母血血清中 AIM2、IL-1β 及 IL-18 含量比较 研究 A 组、B 组孕妇母血血清中 AIM2、IL-1β 及 IL-18 含量较其他三组显著增加 (P < 0.05, P < 0.01), A 组与 B 组之间无差异 (P 均 > 0.05); 研究 C 组、D 组较对照组稍增高, 但差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。见表 4。

2.5 脐带血血清中 AIM2、IL-1β 及 IL-18 含量比较 研究 A 组、B 组脐带血中 AIM2、IL-1β 及 IL-18 含量较其他三组显著升高 (P 均 < 0.01), B 组较 A 组稍升高, 但组间无差异 (P 均 > 0.05); 研究 C 组、D 组较对照组稍升高, D 组较 C 组稍升高, 但差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。见表 5。

表 3 各组胎膜组织中 AIM2 和 caspase-1 mRNA 表达水平 ($\bar{x} \pm s$)

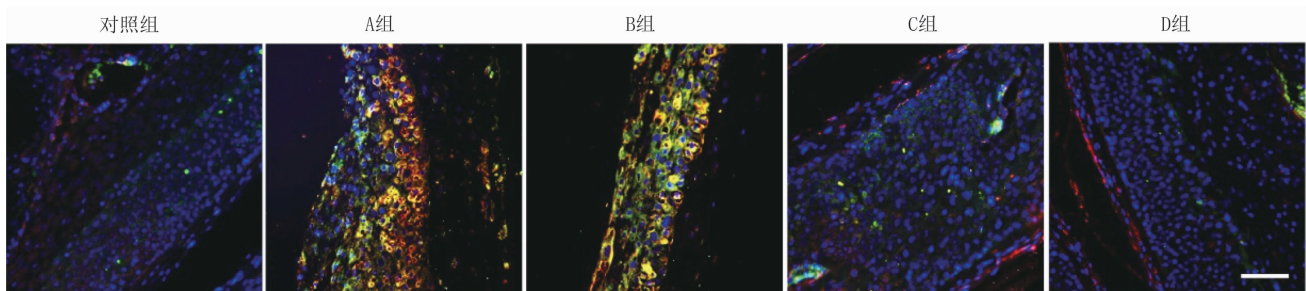
组别	例数	AIM2	caspase-1
对照组	30	1.00 ± 0.07	1.00 ± 0.05
研究 A 组	32	1.48 ± 0.16 ^{abc}	1.38 ± 0.13 ^{abc}
研究 B 组	34	1.51 ± 0.17 ^{abc}	1.45 ± 0.19 ^{abc}
研究 C 组	28	1.14 ± 0.09	1.10 ± 0.10
研究 D 组	26	1.18 ± 0.16	1.14 ± 0.12
F 值		8.027	6.924
P 值		0.003	0.006

注: 与对照组比较, ^aP < 0.01; 与研究 C 组比较, ^bP < 0.01; 与研究 D 组比较, ^cP < 0.01。



注: A 组:PPROM 合并 HCA; B 组:TPROM 合并 HCA; C 组:PPROM 合并非 HCA; D 组:TPROM 合并非 HCA; 黑色箭头示 AIM2 阳性着色, 蓝色为 DAPI 染色, bar = 50 μm。

图 1 各组胎膜组织中 AIM2 蛋白表达的免疫组织化学染色结果



注: A 组:PPROM 合并 HCA; B 组:TPROM 合并 HCA; C 组:PPROM 合并非 HCA; D 组:TPROM 合并非 HCA; 红色为 AIM2, 绿色为 caspase-1, 蓝色为 DAPI, bar = 50 μm。

图 2 各组胎膜组织中 AIM2、caspase-1 蛋白表达的免疫荧光染色结果

表 4 各组孕妇母血清中 AIM2、IL-1β 及 IL-18 的含量 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	AIM2	IL-1β	IL-18
对照组	30	930.5 ± 146.3	37.3 ± 4.1	42.9 ± 9.6
研究 A 组	32	1582.5 ± 188.9 ^{aabbc}	61.7 ± 6.8 ^{aabbc}	63.9 ± 11.9 ^{abc}
研究 B 组	34	1656.4 ± 291.0 ^{aabbc}	65.4 ± 10.2 ^{aabbc}	66.2 ± 9.3 ^{abc}
研究 C 组	28	1008.9 ± 216.6	39.4 ± 7.0	47.7 ± 9.0
研究 D 组	26	1087.7 ± 156.9	41.4 ± 7.7	51.4 ± 5.9
F 值		8.126	9.506	3.574
P 值		0.003	0.001	0.040

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$,^{aa} $P < 0.01$;与研究 C 组比较,^b $P < 0.05$,^{bb} $P < 0.01$;与研究 D 组比较,^c $P < 0.05$,^{cc} $P < 0.01$ 。

表 5 各组脐带血血清中 AIM2、IL-1β 及 IL-18 的含量 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	AIM2	IL-1β	IL-18
对照组	30	392.1 ± 71.8	5.7 ± 0.8	286.7 ± 71.7
研究 A 组	32	661.9 ± 103.5 ^{abc}	12.5 ± 3.9 ^{abc}	568.8 ± 98.2 ^{abc}
研究 B 组	34	705.7 ± 123.5 ^{abc}	20.6 ± 4.9 ^{abc}	693.6 ± 89.9 ^{abc}
研究 C 组	28	432.0 ± 99.4	6.0 ± 1.8	324.8 ± 95.9
研究 D 组	26	449.1 ± 82.1	6.3 ± 1.9	339.7 ± 95.0
F 值		6.552	13.371	11.092
P 值		0.007	0.000	0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.01$;与研究 C 组比较,^b $P < 0.01$;与研究 D 组比较,^c $P < 0.01$ 。

3 讨论

近年来大量研究结果表明,CA 不仅是导致 PROM 发生的重要因素,还是 PROM 发生后最为常见

的继发病变^[10-11]。HCA 在发病后短时间内不表现出明显的临床症状,一旦发现感染征象时已经发展到了一定阶段,将对孕妇及胎儿造成不良影响甚至导致 PROM 的发生^[12]。HCA 的患病率很高,许多病例并不能被临床诊断或微生物培养捕获^[13],目前尚缺乏有效的检测手段。因此,探索能够特异、敏感、便捷、准确地预测和诊断 PROM 合并 HCA 发生的产科相关检查指标是妇产科学亟待解决的问题。

最新研究发现,孕妇妊娠期间生理性和病理性炎症与机体固有免疫密切相关。AIM2 是一种双链 DNA(dsDNA)的胞浆受体,能够广泛识别病毒、细菌及死亡细胞等多种来源的 DNA,促进 AIM2 炎性体的形成,诱导保护性免疫反应,参与防御和抵抗细胞内病原体的入侵^[14]。当 AIM2 接收到胞质中的 dsDNA 信号后,其 N 端的 PYD 结构域与接头蛋白 ASC 的 PYD 结构域结合,形成 AIM2 炎性体,进一步激活 caspase-1 的信号通路,裂解 IL-1β 前体和 IL-18 前体,促进 IL-1β 和 IL-18 的成熟和释放,最终启动适应性免疫应答以清除入侵机体的病原微生物。周敏等^[15]的研究表明,人胎盘绒毛组织分布着功能性的 AIM2 炎性体,且能够被胞内 dsDNA 活化,介导妊娠期间的免疫应答。有研究表明 IL-1β 能够上调胎膜组织中基质金属蛋白酶(MMPs)的表达,进而降解细胞外基质,引起胎膜破裂^[16]。Krueger 等^[17]提到 IL-18 的促炎和促凋亡特性与妊娠并发症如早产有关。

本研究结果显示, PROM 合并 HCA 患者胎膜组织中 AIM2 及 caspase-1 蛋白和 mRNA 表达显著高于对照组及 PROM 合并非 HCA 组; 同时, 发现 PROM 合并 HCA 患者胎膜组织中 AIM2 及 caspase-1 蛋白和 mRNA 表达较对照组显著增加, 且各组胎膜组织中 AIM2 与 caspase-1 表达呈一致性的变化。说明 PROM 合并 HCA 能促进 AIM2 炎性体在胎膜组织中的生成, 继而激活作为 AIM2 炎性体通路蛋白之一的 caspase-1 及下游的 IL-1 β 、IL-18。

本研究结果还显示, PROM 合并 HCA 患者母血及脐血中 AIM2 以及 IL-1 β 、IL-18 的表达较对照组显著增加, 而 PROM 合并非 HCA 患者母血及脐血中 AIM2 以及 IL-1 β 、IL-18 的表达较对照组无显著差异。提示母血和脐血中 AIM2 以及 IL-1 β 、IL-18 升高可能与 HCA 有关。另外, 研究结果显示, B 组对比 A 组炎症因子的表达有所升高, 但并无统计学差异。分析其原因亦可能与本研究中选择的足月与未足月组孕周差距较小有关。但两组的炎症反应机制是否相同, 是否有其他因素参与炎症反应都有待进一步研究。下一步可以通过对有 HCA 但非 PROM 患者胎膜组织及母血中 AIM2 以及下游因子的表达深入研究, 寻找 PROM 的临界值点, 为感染性的 PROM 尝试寻找更好的预测和防治方法。

参考文献

[1] American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 172: Premature Rupture of membranes [J]. *Obstet Gynecol*, 2016, 128 (4): e165 - e177.

[2] 胡伟, 宋志慧. 足月胎膜早破和未足月胎膜早破 诱发危重症的发病率对比分析 [J]. *实用临床医学杂志*, 2017, 12 (17): 172 - 173.

[3] Saghafi N, Pourali L, Ghazvini K, et al. Cervical bacterial colonization in women with preterm premature rupture of membrane and pregnancy outcomes: a cohort study [J]. *Int J Reprod Biomed*, 2018, 16(5): 341 - 348.

[4] 余红波, 符策岗, 王俊杰. 绒毛膜羊膜炎的临床诊断及治疗进展

[5] 李天杰, 王炎强, 孙丁尔. 早产及胎膜早破与绒毛膜羊膜炎的临床诊断指标的价值研究 [J]. *中外医学研究*, 2018, 16(32): 6 - 8.

[6] İlhan N, Aygun BK, Gungor H. The relationship between the latency period, infection markers, and oxidant and antioxidant states in women with preterm premature rupture of membranes [J]. *Ir J Med Sci*, 2017, 186(4): 965 - 970.

[7] 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 - 156.

[8] 张晓杰. 妇产科病理学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 245 - 246.

[9] 熊炜, 赵倩. 胎膜早破及绒毛膜羊膜炎孕母孕期不同时间点的血清 IL-6 及 IL-18 的表达水平及意义 [J]. *广东医学*, 2018, 39(6): 900 - 903.

[10] 李娟, 朱锦明. NLRP1 在胎膜早破患者胎膜及胎盘组织中的表达及其临床意义 [J]. *徐州医科大学学报*, 2017, 37(10): 648 - 652.

[11] 谢爱兰, 狄小丹, 陈小鸣, 等. 未足月胎膜早破患者发生组织学绒毛膜羊膜炎的影响因素及新生儿结局 [J]. *中华妇产科杂志*, 2012, 47(2): 105 - 109.

[12] 夏书琴, 王艳婷, 那日苏, 等. 未足月胎膜早破患者发生组织学绒毛膜羊膜炎的影响因素及新生儿结局 [J]. *临床医药文献杂志*, 2017, 4(93): 18232 - 18233.

[13] Chan GJ, Silverman M, Zaman M, et al. Prevalence and risk factors of chorioamnionitis in Dhaka, Bangladesh [J]. *J Perinatol*, 2016, 36(12): 1039 - 1044.

[14] Lugrin J, Martinon F. The AIM2 inflammasome: sensor of pathogens and cellular perturbations [J]. *Immunol Rev*, 2018, 281(1): 99 - 114.

[15] 周敏, 李宁, 付艳, 等. poly(dA:dT) 促进体外培养的人绒毛组织 AIM2 炎性体活化 [J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(14): 2614 - 2616.

[16] Striz I. Cytokines of the IL-1 family: recognized targets in chronic inflammation underrated in organ transplantations [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131(17): 2241 - 2256.

[17] Krueger M, Heinzmann A, Mailaparambil B, et al. Polymorphisms of interleukin 18 in the genetics of preterm birth and bronchopulmonary dysplasia [J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2011, 96(4): F299 - 300.

收稿日期: 2019 - 09 - 12 修回日期: 2019 - 10 - 12 编辑: 石嘉莹