

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.12.006  
文章编号: 1005-8982(2020)12-0033-06

## 外周血 HMGB1、sTLR4 表达与亚临床绒毛膜羊膜炎相关胎膜早破及早发型败血症的关系

邓永红, 王璟, 王晓莉, 李文霞, 熊万春

(成都市第二人民医院 产科, 四川 成都 610011)

**摘要: 目的** 探讨母体外周血高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 和可溶性 Toll 样受体 4 (sTLR4) 表达与亚临床绒毛膜羊膜炎 (HCA) 相关胎膜早破及新生儿早发型败血症 (EOS) 的关系。**方法** 收集 2017 年 5 月—2018 年 4 月在成都市第二人民医院产科足月分娩的胎膜早破 (>12 h) 产妇 314 例。根据分娩后胎盘病理检查结果, 分为 HCA 组 135 例和非 HCA 组 179 例; 另外根据新生儿随访情况, 将受试对象分为 EOS 组 21 例和非 EOS 组 293 例。采集受试对象第一产程静脉血, 比较各组产妇外周血 HMGB1、sTLR4 水平, 并绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线。**结果** HCA 组 WBC、HMGB1 及 sTLR4 水平高于非 HCA 组 ( $P < 0.05$ )。HMGB1、sTLR4、WBC 联合诊断 HCA 的曲线下面积 (AUC) 为 0.864 (95% CI: 0.826, 0.895), 敏感性和特异性分别为 0.686 (95% CI: 0.623, 0.694) 和 0.901 (95% CI: 0.871, 0.925)。经多因素 Logistic 回归模型分析, 产妇临产外周血 HMGB1 [ $\hat{OR} = 5.899$  (95% CI: 2.413, 15.386)] 是发生 HCA 的独立危险因素, 而 sTLR4 [ $\hat{OR} = 0.771$  (95% CI: 0.624, 0.914)] 是发生 HCA 的独立保护因素。EOS 组孕妇 HMGB1、sTLR4 水平高于非 EOS 组, 合并 HCA 例数多于非 EOS 组 ( $P < 0.05$ )。HMGB1、sTLR4 联合预测 EOS 的 AUC 为 0.888 (95% CI: 0.840, 0.926), 敏感性和特异性分别为 0.861 (95% CI: 0.837, 0.882) 和 0.768 (95% CI: 0.717, 0.804)。**结论** 母体血清 HMGB1 及其受体 sTLR4 水平与 HCA 及 EOS 的发生密切相关, 对于 HCA 的早期诊断及新生儿 EOS 的早期预警都有一定临床意义。

**关键词:** 绒毛膜羊膜炎; 胎膜早破; 出血性败血症; 高迁移率族蛋白质类; 早期诊断

**中图分类号:** R722.1; R722.6

**文献标识码:** A

## Relationship among HMGB1 and sTLR4 in PROM parturient, HCA associated with PROM and neonatal EOS

Yong-hong Deng, Jing Wang, Xiao-li Wang, Wen-xia Li, Wan-chun Xiong

(Department of Obstetrics, Chengdu Second People's Hospital,  
Chengdu, Sichuan 610011, China)

**Abstract: Objective** To discuss the relationship among the high-mobility group box-1 (HMGB1), soluble Toll-like receptor 4 (sTLR4) in parturient, histological chorioamnionitis (HCA) associated with premature rupture of membrane (PROM) and early-onset neonatal sepsis (EOS). **Methods** From May 2017 to April 2018, 314 PROM (>12 h) parturient in our hospital were retrospectively collected and divided into HCA group and non-HCA group according to histological examination of the placenta, or divided into EOS group and non-EOS group according to perinatal outcome. The levels of HMGB1 and sTLR4 in peripheral blood were detected and analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The levels of WBC, HMGB1 and sTLR4 in HCA parturient ( $n = 135$ , 42.99%) were higher than these in parturient ( $n = 179$ , 57.01%) without HCA ( $P < 0.05$ ). The area under the ROC

收稿日期: 2020-01-22

[通信作者] 熊万春, E-mail: liuuzzhend@163.com; Tel: 18908178097

curve (AUC) of combined diagnosis was 0.864 (95% CI: 0.826, 0.895), while the sensitivity and specificity were respectively 0.686 (95% CI: 0.623, 0.694) and 0.901 (95% CI: 0.871, 0.925). According to the results of Logistic multiple stepwise regression analysis, HMGB1 [OR = 5.899 (95% CI: 2.413, 15.386)] was the independent risk factor of HCA; and sTLR4 [OR = 0.771 (95% CI: 0.624, 0.914)] was an independent protective factor. The levels of HMGB1 and sTLR4 in EOS group ( $n = 21$ , 6.69%) were higher than these in non-EOS group ( $n = 293$ , 93.31%) ( $P < 0.05$ ). The AUC of HMGB1 combined with sTLR4 ROC in prediction model of EOS was 0.888 (95% CI: 0.840, 0.926), while the sensitivity and specificity were respectively 0.861 (95% CI: 0.837, 0.882) and 0.768 (95% CI: 0.717, 0.804). **Conclusions** The higher levels of HMGB1 and sTLR4 in parturient were related to HCA and EOS, which would be expected to be the early clinical indexes of HCA or EOS.

**Keywords:** chorioamnionitis; premature rupture of membrane; hemorrhagic septicemia; HMGB1; early diagnosis

胎膜早破是妊娠期常见并发症之一, 易导致新生儿出生 7 d 内出现早发型败血症 (early onset sepsis, EOS)<sup>[1]</sup>。而绒毛膜羊膜炎 (chorioamnionitis, CAM) 是引发胎膜早破最重要的危险因素, 尤其多见于亚临床绒毛膜羊膜炎 (histological chorioamnionitis, HCA)<sup>[2]</sup>。但由于 HCA 缺乏典型的临床症状和有效的实验室诊断指标, 目前只有依靠羊水穿刺和胎膜病理检测作为诊断的金标准<sup>[3]</sup>: 前者属于侵入性检查; 而后者只能作为诊断指标, 两者都具有一定程度的临床局限性, 对早期诊断胎膜早破并预警 EOS 意义不大。高迁移率族蛋白 B1 (high-mobility group box-1, HMGB1) 是较早发现具有高度保守序列的非组蛋白核蛋白, 通过与 Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4) 和晚期糖基化终产物受体 (receptor for advanced glycation end products, RAGE) 结合介导急慢性炎症反应<sup>[4]</sup>, 但是否可作为 HCA 早期诊断分子和新生儿 EOS 的早期预警分子尚未见明确报道。因此笔者希望通过本研究探讨 HMGB1 及其受体作为 HCA 及 EOS 早期诊断血清生物标志物的可行性, 并尝试选择适合的指标建立相应的非侵入性产前诊断模型, 从而为临床研究提供理论依据, 现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性分析 2017 年 5 月—2018 年 4 月成都市第二人民医院产科收治的 314 例足月分娩的胎膜早破产妇的临床资料。其中, 男性新生儿 169 例, 女性新生儿 145 例; 年龄 18 ~ 46 岁, 平均 (32.48 ± 8.65) 岁; 母体胎膜早破 >12 h。所有受试产妇产后胎盘组织均送病理检测, 根据该院病理科 >2 名经验丰富的病理医师阅片并确诊是否发生 HCA, 分为 HCA 组 135 例

和非 HCA 组 179 例。根据 2011 年《实用新生儿学 (第四版)》<sup>[5]</sup> 关于新生儿败血症的诊断标准, 21 例患儿确诊为 EOS。EOS 诊断标准: ①经外周血标本病原菌抗原或 DNA 检测呈阳性; ② ≥ 2 条非特异性检查指标异常, 包括白细胞计数 (WBC) < 5 × 10<sup>9</sup>/L、血小板计数 (PLT) ≤ 1 × 10<sup>11</sup>/L、出生 12 h 杆状粒细胞 / 中性粒细胞 (I/T) ≥ 0.16、C 反应蛋白 (CRP) ≥ 8 μg/ml 及微量红细胞沉降率 ≥ 5 mm/h 等<sup>[5]</sup>。

### 1.2 纳入标准和排除标准

**1.2.1 纳入标准** ①经阴道足月分娩; ②经临床表现、妇科阴道检查、阴道液涂片检查及羊膜镜检查确诊为产妇胎膜早破, 且胎膜早破 >12 h; ③分娩前血常规检查正常, 无宫外感染; ④具有母婴完整的临床资料; ⑤由受试孕产妇签署知情同意书。

**1.2.2 排除标准** ①分娩合并染色体异常、严重先天畸形、先天性心脏病及遗传代谢性疾病新生儿的孕妇; ②合并严重的免疫系统疾病、急性严重感染、血液系统疾病、伴有出血性疾病及恶性肿瘤的产妇; ③生殖道畸形产妇。

### 1.3 方法

**1.3.1 血液标本采集** 采集产妇第一产程静脉血 5 ml, 置于采集管中, 静置 30 min, 3 000 r/min 离心 5 min, 收集血清, 置于 -80℃ 备用; 同时采集肘静脉血 3 ml, 置于 EDTA 抗凝管中, 2 h 内送检。所有检验均由该院检验科完成。

**1.3.2 血常规检测** 采用 DXC800 全自动生化分析仪 (美国 Beckman 公司) 检测 WBC、PLT、糖化血红蛋白 (HbA1c) 等。采用葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖 (FPG) 和餐后 2 小时血糖 (2 hPG)。采用免疫比浊法检测 CRP。

**1.3.3 酶联免疫吸附试验 (ELISA)** 收集受试对象

外周循环血清, 采用 ELISA 试剂盒检测 HMGB1、可溶性 TLR4 (sTLR4)、可溶性 RAGE (sRAGE) 水平。采用 Elx808 全自动定量绘图酶标仪 (美国 Bio-Tek 公司) 在 450 nm 波长处测定光密度 (OD) 值。HMGB1、sTLR4、sRAGE ELISA 试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司。

#### 1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件。计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 或中位数和四分位数 [M (P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)] 表示, 比较用  $t$  检验或秩和检验; 计数资料以构成比或率 (%) 表示, 比较用  $\chi^2$  检验; 绘制 ROC 曲线,

影响因素的分析用多因素 Logistic 回归模型,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组一般临床资料及血液生物化学指标比较

HCA 组与非 HCA 组年龄、分娩孕周、收缩压、舒张压、CRP、HbAlc、FPG、2 hPG 及 sRAGE 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 而外周血 WBC、HMGB1 及 sTLR4 水平比较, 经独立样本  $t$  检验, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), HCA 组高于非 HCA 组。见表 1。

表 1 两组一般临床资料及血液生物化学指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	年龄 / 岁	分娩孕周	收缩压 / mmHg	舒张压 / mmHg	WBC / ( $\times 10^9/L$ )	CRP / (mg/L)
HCA 组	135	34.02 $\pm$ 7.38	37.15 $\pm$ 0.91	145.37 $\pm$ 17.62	99.35 $\pm$ 9.37	15.24 $\pm$ 3.85	17.81 $\pm$ 10.84
非 HCA 组	179	32.28 $\pm$ 8.11	37.32 $\pm$ 0.78	142.41 $\pm$ 15.70	97.32 $\pm$ 10.34	12.76 $\pm$ 3.62	15.53 $\pm$ 9.75
<i>t</i> 值		1.956	1.779	1.569	1.774	5.848	1.955
<i>P</i> 值		0.051	0.076	0.118	0.077	0.000	0.052

组别	HbAlc / %	FPG / (mmol/L)	2 hPG / (mmol/L)	HMGB1 / (ng/ml)	sTLR4 / (ng/ml)	sRAGE / (ng/ml)
HCA 组	7.14 $\pm$ 1.20	6.75 $\pm$ 1.42	9.52 $\pm$ 1.59	7.49 $\pm$ 3.93	56.51 $\pm$ 10.12	44.55 $\pm$ 18.54
非 HCA 组	6.97 $\pm$ 1.05	6.46 $\pm$ 1.37	9.19 $\pm$ 1.44	3.61 $\pm$ 3.54	34.37 $\pm$ 8.86	47.53 $\pm$ 16.52
<i>t</i> 值	1.335	1.828	1.922	9.168	20.614	1.501
<i>P</i> 值	0.183	0.069	0.056	0.000	0.000	0.134

### 2.2 胎膜早破孕妇发生 HCA 的影响因素

基于上述两组各项指标的初步分析, 进一步以是否发生 HCA 为因变量, 以 WBC、HMGB1 及 sTLR4 作为自变量, 以逐步向后条件参数方法进行多因素

Logistic 回归分析 ( $\alpha_{入} = 0.05$ ,  $\alpha_{出} = 0.10$ ; Backward: LR), 产妇临产外周血 HMGB1 是发生 HCA 的独立危险因素 ( $P < 0.05$ ); 而 sTLR4 是发生 HCA 的独立保护因素 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 影响 HCA 发生的多因素 Logistic 回归分析参数

自变量	<i>b</i>	<i>S<sub>b</sub></i>	Wald $\chi^2$	<i>P</i> 值	$\hat{OR}$	95% CI	
						下限	上限
HMGB1	1.676	0.384	5.098	0.000	5.899	2.413	15.386
sTLR4	4.936	0.848	14.909	0.000	0.771	0.624	0.914

### 2.3 HMGB1、sTLR4、WBC 对 HCA 的诊断价值

经 ROC 曲线分析, HMGB1、sTLR4、WBC 联合诊断 HCA 的曲线下面积 (area under the curve, AUC) 为 0.864 (95% CI: 0.826, 0.895), 敏感性和特异性分别为 0.686 (95% CI: 0.623, 0.694) 和 0.901 (95% CI: 0.871, 0.925)。见图 1。

### 2.4 胎膜早破产妇血清学指标、是否发生 HCA 与新生儿发生 EOS 的关系

追踪新生儿 EOS 的发生情况, 结果显示 21 例 (6.69%) 新生儿发生 EOS, 其余 293 例 (93.31%) 新生儿未发生 EOS。根据诊断结果, 比较 EOS 组产妇和非 EOS 组产妇临床资料及第一产程时血液生物化学

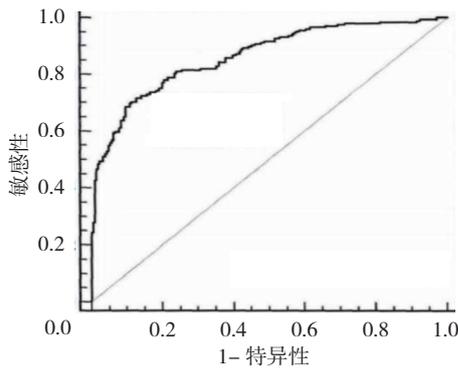


图 1 外周血 HMGB1、sTLR4、WBC 联合诊断 HCA 的 ROC 曲线

指标, EOS 组与非 EOS 组外周血 HMGB1、sTLR4 水平及是否合并 HCA 例数比较, 经非参数检验或  $t$  检验或  $\chi^2$  检验, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), EOS 组 HMGB1、sTLR4 水平高于非 EOS 组, 合并 HCA 例数多于非 EOS 组。而两组其余临床资料及血液生物化学指标比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

### 2.5 HMGB1、sTLR4 对 EOS 的预测价值

经 ROC 曲线分析, HMGB1、sTLR4 联合预测 EOS 的 AUC 为 0.888 (95% CI : 0.840, 0.926), 敏感性和特异性分别为 0.861 (95% CI : 0.837, 0.882) 和 0.768 (95% CI : 0.717, 0.804)。见图 2。

表 3 两组临床资料及血液生物化学指标比较

组别	$n$	年龄 / 岁, $\bar{x} \pm s$	分娩孕周 / $(\bar{x} \pm s)$	收缩压 / (mmHg), $\bar{x} \pm s$	舒张压 / (mmHg), $\bar{x} \pm s$	WBC / ( $\times 10^9/L$ , $\bar{x} \pm s$ )	CRP / (mg/L, $\bar{x} \pm s$ )	HbA1c / (%, $\bar{x} \pm s$ )
EOS 组	21	33.08 $\pm$ 8.52	37.23 $\pm$ 0.84	143.88 $\pm$ 18.15	98.41 $\pm$ 10.77	13.85 $\pm$ 3.14	17.20 $\pm$ 7.43	7.02 $\pm$ 0.89
非 EOS 组	293	32.17 $\pm$ 9.04	37.28 $\pm$ 0.97	144.32 $\pm$ 15.82	97.75 $\pm$ 10.16	14.78 $\pm$ 3.99	15.28 $\pm$ 9.61	7.11 $\pm$ 1.13
$t/Z/\chi^2$ 值		0.447	0.230	0.122	0.286	1.045	0.896	0.357
$P$ 值		0.655	0.818	0.903	0.775	0.297	0.371	0.721

组别	FPG / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	2 hPG / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	HMGB1 / [ng/ml, M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ) ]	sTLR4 / (ng/ml, $\bar{x} \pm s$ )	sRAGE / [ng/ml, M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ) ]	合并 HCA (是 / 否) / 例
EOS 组	6.56 $\pm$ 1.27	9.16 $\pm$ 1.39	8.25 (7.21, 11.44)	60.39 $\pm$ 12.57	44.79 (27.89, 71.32)	18/3
非 EOS 组	6.53 $\pm$ 1.41	9.40 $\pm$ 1.57	4.07 (1.31, 10.96)	36.83 $\pm$ 11.74	47.81 (25.95, 73.97)	117/176
$t/Z/\chi^2$ 值	0.095	0.681	-3.251	8.842	-0.097	16.758
$P$ 值	0.925	0.496	0.001	0.000	0.923	0.000

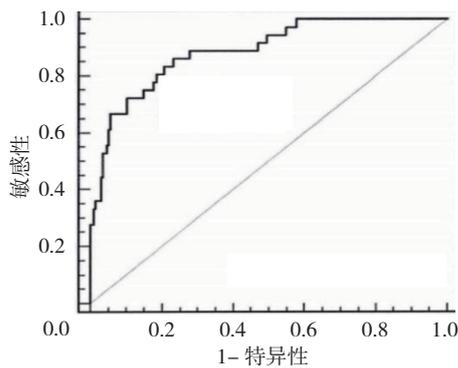


图 2 外周血 HMGB1、sTLR4 联合预测 EOS 的 ROC 曲线

### 3 讨论

胎膜早破是指由于感染、胎膜发育不良、宫内压异常或子宫功能异常等原因导致分娩前胎膜自然破裂, 若胎膜破裂  $>24$  h, 新生儿发生败血症的风险将大

大增加<sup>[6]</sup>。普遍认为 CAM 是发生胎膜早破最重要的危险因素之一, 我国感染率较高<sup>[7]</sup>。但是由于大部分 CAM 患者在发病早期并不会出现典型的感染症状, 临床将其定义为 HCA; 只有部分晚期患者会出现体温升高、血常规异常及阴道分泌物异味等情况。CAM 对母婴结局影响极大,  $>40\%$  CAM 患者可发生早产, 更是引发胎儿窘迫、宫内感染、新生儿窒息及早期败血症等并发症最重要的危险因素<sup>[8]</sup>。临床一旦确诊为 CAM, 需在抗炎基础上及时终止妊娠, 因此早诊断、早干预对改善 CAM 妊娠结局及降低胎儿死亡率具有极其重要的临床价值。

炎症反应是机体通过识别一系列危险因子后对病原菌、创伤等危险事件作出的防御反应<sup>[9]</sup>。其中警报素就属于一类内源性危险因子, 可以募集活化抗原提呈细胞, 同时诱导固有免疫细胞应答<sup>[9]</sup>。HMGB1 属于典型的警报素家族成员, 定位于细胞核和细胞质

中, 通过与 TLR4 和 RAGE 受体结合, 参与炎症反应、免疫反应及细胞生物学行为调控等多种生理病理过程<sup>[10]</sup>。sTLR4 与 sRAGE 是其受体在血清中的可溶形式。目前临床逐渐有学者开始关注羊水中 HMGB1 与 HCA 的关系, 但是鲜少有研究探讨外周血中 HMGB1 及其相应受体对 HCA 的诊断价值。本研究发现, 产妇外周血中 HMGB1 和 sTLR4 水平与 HCA 的发生关系密切, 且联合 WBC 可作为诊断 HCA 的有效指标, 从而为建立非侵入性 HCA 早产诊断模型奠定了实验基础。本研究中, HCA 组孕妇 HMGB1、sTLR4 水平高于非 HCA 组孕妇, HCA 组和非 HCA 组孕妇外周血 sRAGE 水平比较无差异, 说明同样作为 HMGB1 受体的可溶性片段, 两者在发生 HCA 中扮演的角色存在一定的差异, 而且产妇临产外周血 HMGB1 是发生 HCA 的独立危险因素, 而 sTLR4 是发生 HCA 的独立保护因素。sTLR4 是由 TLR4 mRNA 选择性剪切体编码的一种具有稳定结构的可溶性蛋白分子, 而 sRAGE 则是 RAGE 胞外段的截断形式。KACEROVSKY 等学者<sup>[11]</sup>对 102 例孕妇进行羊膜穿刺检测 sTLR4 水平, 结果显示羊水中 sTLR4 水平升高与 HCA 的发生呈正相关。推测主要是由于 sTLR4 与 TLR4 受体胞外结构域十分相似, 可作为诱饵受体阻断 TLR4 与 HMGB1 配体结合, 因此 sTLR4 被认为是 TLR4 的负调节机制之一, 在炎症时水平会升高, 可作为急性炎症反应期诊断的生物标志物。而 RAGE 属于免疫球蛋白超家族成员, BASTEK 等学者<sup>[12]</sup>证实孕产妇分娩前外周血清 sRAGE 水平与早产呈负相关, sRAGE 水平降低预示着早产发生的风险更高。HMGB1/RAGE 是介导慢性炎症的重要通路, 因此在 HCA 发生过程中, 由 TLR4 介导的急性炎症反应可能发挥更为重要的作用。

除此以外, CAM 和 HCA 都是引发 EOS 最重要的独立危险因素<sup>[13]</sup>。近年来, 随着医疗技术和护理水平的提高, 新生儿败血症的死亡率有所下降, 但是仍然是导致早产儿或胎膜早破围产儿死亡的重要原因。EOS 是新生儿出生 7 d 内发生的全身炎症反应, 起病隐匿且进展迅速, 加上免疫系统发育不完善, 极易引发脓毒血症甚至死亡, 因此早诊断、早干预对降低死亡率、改善预后具有重要的临床价值。目前国内外最常使用的检测手段包括外周血常规、CRP、PCT 及血培养等。血培养是公认的诊断新生儿细菌感染的金标准, 但是由于培养时间长, 对培养条件和血液标本要求较高; 同时新生儿采血困难、血液标本量较

少, 因此导致早期阳性率较低, 容易延误病情。WBC、PLT 及 CRP 等非特异性指标作为 EOS 诊断的敏感性较低, 因此笔者进一步考虑 HMGB1 是否也可作为 EOS 的预警分子。

笔者在证实 HMGB1 及其受体 sTLR4 在 CAM 相关胎膜早破的产妇血清中水平升高, 由此推断 HMGB1 可能会参与炎症因子造成的胎儿和新生儿损伤。既往有研究提出, HMGB1 及其受体在感染性疾病所造成的胎儿脑、肝等器官损伤中具有重要作用<sup>[14]</sup>。因此本研究中, 笔者分析了 HMGB1 对 EOS 的预警价值, 且联合 sTLR4 的预测效能较高。需要指出的是, 笔者在分析 HMGB1 及其受体与 EOS 的关系时, 并未采用新生儿的数据, 主要是考虑到临床可操作性, 希望通过探讨母体警报素 HMGB1 及其可溶性受体水平的生物标志物意义, 构建一个非侵入型预测模型。

综上所述, HCA 相关胎膜早破产妇血清中 HMGB1 及其受体 sTLR4 水平升高, 有望成为早期诊断孕妇发生 HCA 潜在的敏感性指标。此外母体外周血 HMGB1 水平升高是新生儿发生 EOS 的独立危险因素, 因此 HMGB1 和 sTLR4 对预测新生儿 EOS 也具有一定的临床价值。

#### 参 考 文 献:

- [1] 李秀兰, 钟晓云, 吴艳, 等. 新生儿早发型与晚发型败血症临床特征及病原学研究 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2019, 19(6): 594-599.
- [2] COMETA M A, WASILKO S M, WENDLING A L. Concurrent intraoperative uterine rupture and placenta accreta. Do preoperative chronic hypertension, preterm premature rupture of membranes, chorioamnionitis, and placental abruption provide warning to this rare occurrence[J]. Rom J Anaesth Intensive Care, 2018, 25(1): 83-85.
- [3] ALJERIAN K. Chorioamnionitis: establishing a correlation between clinical and histological diagnosis[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2020, 63(1): 44-48.
- [4] SALEM A, ALMAHMOUDI R, VEHVILÄINEN M, et al. Role of the high mobility group box 1 signalling axes via the receptor for advanced glycation end-products and toll-like receptor-4 in the immunopathology of oral lichen planus: a potential drug target[J]. Eur J Oral Sci, 2018, 126(3): 244-248.
- [5] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学 [M]. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 341-342.
- [6] 张赐敏, 张龔. 未足月胎膜早破发病机制研究进展 [J]. 国际妇产科学杂志, 2019, 46(6): 641-644.
- [7] 孙雯, 刘世良. 生殖道感染与早产 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(2): 140-143.

- [8] FENTON-JONES M, CANNON A, PAUL S P. Recognition and nursing management of sepsis in early infancy[J]. *Emerg Nurse*, 2017, 25(6): 23-29.
- [9] 耿倩, 常颖, 陈叙. 早产炎性病因的研究进展 [J]. *国际妇产科学杂志*, 2018, 45(1): 19-22.
- [10] YAN H, ZHU L L, ZHANG Z, et al. HMGB1-RAGE signaling pathway in pPROM[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2018, 57(2): 211-216.
- [11] KACEROVSKY M, ANDRYS C, HORNYCHOVA H, et al. Amniotic fluid soluble Toll-like receptor 4 in pregnancies complicated by preterm prelabor rupture of the membranes[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012, 25(7): 1148-1155.
- [12] BASTEK J A, BROWN A G, FOREMAN M N, et al. The soluble receptor for advanced glycation end products can prospectively identify patients at greatest risk for preterm birth[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012, 25(9): 1762-1768.
- [13] 芦红茹, 马小宁, 刘红红, 等. 胎膜早破亚临床绒毛膜羊膜炎与早发型新生儿败血症发生的相关性 [J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(20): 5053-5055.
- [14] 卓艳素, 廖莉. 高迁移率族蛋白 1 在新生儿败血症中的表达与机制 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2019, 21(2): 131-138.

(唐勇 编辑)

本文引用格式: 邓永红, 王璟, 王晓莉, 等. 外周血 HMGB1、sTLR4 表达与亚临床绒毛膜羊膜炎相关胎膜早破及早发型败血症的关系 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(12): 33-38.