

自发性早产危险因素的研究进展

冯小玲^{1,2}, 程丹玲^{3,*}

¹ 汕头大学医学院 广东深圳
² 深圳市龙华区中心医院 广东深圳
³ 深圳市龙岗区妇幼保健院 广东深圳

【摘要】 早产作为妊娠常见并发症，是导致围产儿及 5 岁以下婴幼儿死亡和残疾的主要原因之一。而其中自发性早产大约占早产病例的 2/3，其病理机制涉及多因素、多系统相互作用，具有显著的临床特异性和预测复杂性。因此，识别哪些便捷、精准且无创性的早产预测指标和诊断技术至关重要。同时，积极探索并应用适宜的先进统计学方法，构建一个既具备高灵敏度又拥有高特异性的早产预警系统，是产科学领域面临的主要挑战。本综述旨在总结近年有关自发性早产危险因素与临床转化的研究现状，为优化早产防治策略提供理论依据，并为开展个体化产前干预提供转化医学研究思路。

【关键词】 自发性早产；危险因素；研究进展

【收稿日期】 2025 年 6 月 20 日

【出刊日期】 2025 年 7 月 24 日

【DOI】 10.12208/j.ijcr.20250326

Advancements in the study of risk factors for spontaneous preterm birth

Xiaoling Feng^{1,2}, Danling Cheng³

¹ School of Medicine, Shantou University, Shenzhen, Guangdong

² Shenzhen Central Hospital, Longhua District, Shenzhen, Guangdong

³ Shenzhen Maternal and Child Health Hospital, Longgang District, Shenzhen, Guangdong

【Abstract】 Preterm birth is a common pregnancy complication and a significant cause of mortality and disability among neonates and children under five years old. Spontaneous preterm birth accounts for about two-thirds of all preterm cases, with its pathophysiology involving multiple factors and systems interacting in complex ways, leading to considerable clinical heterogeneity and prediction challenges. Therefore, identifying and establishing convenient, accurate, and non-invasive predictive factors and diagnostic methods for preterm birth, exploring and applying appropriate and advanced statistical methods, and developing high-sensitivity and specificity preterm birth warning mechanisms are challenging areas in obstetrics. This review aims to summarize recent research on risk factors for spontaneous preterm birth and their clinical applications, providing theoretical basis for optimizing preterm birth prevention and treatment strategies, and offering translational medicine research ideas for personalized prenatal interventions.

【Keywords】 Spontaneous preterm birth; Risk factors; Research progress

早产的定义指的是分娩时不满 37 周。不同国家对于早产的界定标准并不统一，这通常与当地的新生儿治疗能力有关。一些发达国家将早产的下限设定为妊娠满 20 周，而有些国家则统一以妊娠满 22 周或 24 周作为标准依据。相比之下，大多数发展中国家，包括中国，仍然遵循世界卫生组织（WHO）在上世纪 60 年代确立的定义，即妊娠达到 28 周或新生儿出生体重达到

1000 克以上^[1]。早产是常见的妊娠并发症，是围产儿以及 5 岁以下婴幼儿死亡和残疾的关键因素^[2]。早产可以分为三种类型：自发性早产（Spontaneous Preterm Birth, SPB）及医源性早产，其中自发性早产包括胎膜完整的自发性早产、未足月胎膜早破，大约占早产病例的 65% 至 70%^[3]。近年来，由于三胎政策的开放、高龄孕产妇的增加、辅助生殖技术及医疗水平的高速发

作者简介：冯小玲（1989-）女，广东深圳人，汉族，本科，研究方向为早产、妊娠合并代谢性疾病；程丹玲（1974-）女，广东深圳人，汉族，硕士研究生，研究方向为擅长单/双胎早产的整体防治、瘢痕子宫阴道分娩管理。

展,导致了各类高危妊娠的发生率均显著上升,其中早产发生率也随之增加。尽管如此,SPB 仍然是导致早产的一个主要原因。先前的研究已揭示多种自发性早产的病理生理学机制及相关因素涵盖了炎症、感染、免疫问题、遗传因素、胎盘发育异常以及氧化应激的增加等多个方面。然而,自发性早产的确切原因至今仍不明确,且现有的临床治疗效果也较为有限^[4]。不过,无论是在国内还是国际上,早产的治疗水平已经得到了显著提升。但疾病重在预防,自发性早产的预防还是很薄弱,特别是 SPB 方面。早产的成因极其复杂,这导致了其预测的难度,同时治疗也缺乏明确的针对性。众多国内外研究对早产的风险因素进行了深入的探索和研究,涉及血清学指标、代谢组学特征以及分子遗传学等多个领域。分析与早产相关的危险因素,识别高风险群体,筛选并确定便捷、精确且无创的早产预测指标,构建高灵敏度和特异性的早产预警系统,是产科学研究的挑战之一^[5]。因此,本文综述了早产的危险因素,旨在为临床预测早产、构建有效的预测模型以及降低早产风险提供参考。

1 自发性早产的流行病学特点

根据广泛的队列研究和注册数据研究结果,早产的发生与多个因素有关,包括年龄、居住地、教育水平、吸烟习惯、身高、体重指数(Body Mass Index, BMI)、流产史、早产史、子宫手术史、受孕方式、多胎妊娠、感染情况、妊娠期糖尿病和妊娠期高血压等^[6]。以下人群属于早产的高风险群体^[7]:有晚期流产、早产史者、妊娠中期经阴道超声检查子宫颈长度缩短、有子宫颈手术史者、孕妇年龄过小或过大者、妊娠间隔过短或过长、过度消瘦或肥胖者、多胎妊娠者、辅助生殖技术妊娠者、胎儿及羊水量异常者、有妊娠并发症或合并症者、有不良嗜好者。研究表明^[8],自发性早产可能与多个因素相关,包括年龄、人工流产次数、胎膜早破、妊娠期疾病以及宫颈管长度,其中胎膜早破、有早产史、宫颈长度较短、子宫颈内口扩张等均可增加早产的发生风险。

2 自发性早产的血清炎症标志物

近年来随着对早产病理生理学研究的不断深入,发现炎症反应在早产发生及进展中的角色越来越重要。国内外相关研究发现,宫内感染是导致早产的重要因素之一,两者之间存在明显的相关性^[9]。众多研究证据揭示,分娩实际上是一个炎症过程,伴随着细胞粘附分子、趋化因子、促炎细胞因子的增加以及白细胞的活化。在分娩前,外周血中的白细胞处于激活的预备状态,以

便在足月或早产时迅速响应。此外,血液中细胞类型的分布也经历了显著变化。基于这一免疫-炎症理论,测定相关的炎症因子可能有助于预测早产。目前学者研究较多的炎症因子主要包括:促炎因子白介素(Interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor, TNF- α),非特异性及特异性抗炎因子(interleukin-6, IL-6)、(interleukin-10, IL-10),细胞趋化及活化因子(interleukin-8, IL-8)、MCP-1、母体血清 C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)、总白细胞计数中的标记物如嗜中性粒细胞(neutrophils count, NEUT)、血小板与淋巴细胞比率(Platelet to lymphocyte ratio, PLR)、中性粒细胞与淋巴细胞比率(neutrophil-lym-phocyte ratio, NLR)、淋巴细胞绝对值与单核细胞绝对值比例(lymphocyte to monocyte ratio, LMR)等。Puchner 等人研究表明,妊娠中期孕妇羊水水中的 IL-1 β 含量与早产发生率呈正相关关系,具体而言,IL-1 β 每增加一个单位,妇女早产风险显著增加 7.2 倍^[10]。有相关研究^[11]结果显示,与足月分娩相比,早产妇女羊水水中的 TNF- α 水平显著升高。然而, Kirici 等^[12]的研究却发现,无论是自然受孕还是体外受精、胚胎移植后发生的自发性早产,患者羊水水中的 TNF- α 水平与足月分娩妇女并无显著差异。故 TNF- α 水平作为预测因子还有待进一步研究。冯丽艳等人^[13]发现,在 SPB 孕妇的血清中,炎症因子 TLR2、PGE2、IL-6 表现出异常高的表达水平。此外,通过 ROC 曲线分析,炎症因子 TLR2、PGE2、IL-6 联合预测 SPB 的曲线下面积(0.945)均高于单独指标检测的曲线下面积(分别为 0.831、0.810、0.824),并且联合检测的效能更显著($P < 0.05$)。这表明,这些炎症因子可能作为临床监测的潜在靶点。Ruiz 及其研究团队在对在对孕中期女性的血清进行检测时发现,那些血清中 IL-1Ra 水平显著升高而 IL-10 未能检出的女性,其自发性早产的风险明显增加^[14]。一项研究^[15]指出羊水中包括 CRP 等炎症蛋白,对于早产风险的评估非常重要。一些研究指出,在出现早产征兆的孕妇群体中,淋巴细胞和单核细胞的绝对数量比(LMR)表现出明显的上升趋势。同时,LMR 的升高程度与妊娠结束时的孕期长度呈现负相关关系^[16]。研究^[17]同样表明,淋巴细胞与单核细胞比率的升高可能是早产的一个潜在风险因素。NLR(中性粒细胞与淋巴细胞比率)和 PLR(血小板与淋巴细胞比率)均能有效预测早产的发生。随着 NLR 和 PLR 值的升高,早产的发生率亦相应增加。因此,NLR 和 PLR 可作为预测早产的经济且便捷的新指标。

3 自发性早产的超声影像学特点

在妊娠中期, 经阴道超声检查发现子宫颈长度 (cervical length, CL) ≤ 25 毫米的孕妇, 纳入早产的高风险人群。宫颈长度会随妊娠期而改变, 妊娠 16-28 周期间 宫颈长度较为稳定, 中位数在 36 mm 左右, 若以宫颈长度 ≤ 25 mm 为界值, 短子宫颈者自发性早产的发生风险明显增高, 可作为早产的预测指标^[18]。对有早产或晚期流产史的孕妇, 妊娠 16-24 周使用标准方法经阴道超声测量宫颈长度, 子宫颈长度小于等于 25 mm 可诊断为子宫颈缩短。对于经阴道超声筛查子宫颈长度的目标人群存在较大争议。鉴于我国国情, 对早产低风险人群常规经阴道超声筛查 CL 的卫生经济学效益存疑。故早产指南并不推荐在妊娠中期对早产低风险人群实施常规经阴道超声筛查 CL。鉴于宫颈短是由多种因素共同作用所致, 且有研究证实, 孕产妇的身高、体重及胎次均与宫颈长度存在显著相关性, 因此, 仅凭宫颈长度小于 25mm 作为预测标准, 或许并非最佳方案^[19]。进一步的研究^[20]表明, 超声弹性成像技术在测量宫颈硬度方面, 是评估早产风险的一个重要手段。该技术能够揭示宫颈缩短前的微结构变化, 并对自发性早产具有一定的预测能力。总而言之, 以宫颈长度的测量作为预测早产的常规手段, 可能尚需进一步的精细化。

4 自发性早产的蛋白类生物标志物

近年来, 部分科学家借助蛋白组学分析方法, 致力于识别能够用于预测早产的血清蛋白标志物, 而这些预测因子中的一部分已经通过了验证。Shin 等^[21]发现胰岛素样生长因子结合蛋白-3 可作为早产的独立预测因子, 而且其预测早产的准确性通过 ROC 曲线下面积 0.79 得到了验证。Saade 等人^[22]的研究揭示了胰岛素样生长因子结合蛋白 4 (insulin-like growth factor binding protein, IBP4) 和性激素结合球蛋白 (sex hormone binding globulin, SHBG) 这两种血清蛋白可以作为自发性早产的预测指标。构建基于 IBP4/SHBG 的分类器, 预测早产敏感性 75%, 特异性 74%, 强调早期识别早产风险的重要性。研究者分析血浆样本, 寻找关键蛋白生物标志物, 以提高早产预测准确性。研究发现, 血浆中的内皮抑素、脂多糖结合蛋白 (LBP) 和巨噬细胞炎症蛋白-1 α (MIP-1 α) 有望成为预测自发性早产的新型潜在生物标志物^[23]。

5 小结

自发性早产的发生涉及多种因素的复杂交互, 尽管单一指标在一定程度上可以预测早产风险, 但其全

面性和准确性仍显不足。因此, 采用多变量预测模型来评估自发性早产风险, 显得更为合理且有效。现阶段在临床上, 超声测量宫颈长度及形态是预测早产的主要方法, 然而, 这种方法的准确性并不令人满意。目前, 国内外的研究主要集中在单一标志物或若干血清学标志物的联合预测上, 这种方法虽然在一定程度上提高了预测的准确性, 但仍然存在局限性。具体而言, 单一标志物的预测能力有限, 而血清学标志物的联合应用虽然有所改进, 却难以全面反映早产发生的复杂机制。然而, 将各类潜在相关标志物与临床指标、人群特征, 以及与早产相关的环境、营养和生活方式等危险因素综合纳入预警体系的研究却相对较少。这种综合性的研究方法能够更全面地评估早产风险, 提供更为精准的预警信息, 从而有助于早期干预和预防措施的实施。遗憾的是, 目前在这一领域的研究投入和关注度仍显不足, 亟需更多的科研力量和资源投入, 以推动相关研究的深入发展。此外, 这些研究的样本量通常较小, 纳入的指标也不够全面。未来的研究应通过联合分析多个指标来共同识别早产的危险因素, 并建立预测模型, 以便筛选出高风险人群, 为临床提供有针对性的预防早产的参考依据。为了提高预测自发性早产的准确性, 研究者们正在探索包括遗传学、生物标志物以及影像学在内的多种方法。影像学技术, 如三维超声和磁共振成像 (MRI), 在评估宫颈和子宫结构方面展现出潜力。此外, 整合电子健康记录中的大数据分析, 可以揭示潜在的早产风险模式, 从而为临床决策提供支持。

参考文献

- [1] 胡娅莉. 早产临床诊断与治疗指南 (2014) [J]. 中华妇产科杂志, 2014,(7):481-485.
- [2] Blencowe H, Cousens S, Chou D, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 2013;10 Suppl 1(Suppl 1):S2.
- [3] Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9606):75-84.
- [4] 张琦, 董晓静. 早产预测指标概况. *中外医疗*, 2019, 38:185-198.
- [5] 曹泽毅, 乔杰主编. 妇产科学. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- [6] Goffinet F. Primary predictors of preterm labour. *BJOG*.

- 2005;112 Suppl 1:38-47.
- [7] 胡娅莉、杨慧霞 早产临床防治指南(2024版)中华妇产科杂志 2024 年 4 月第 59 卷第 4 期 Chin J Obstet Gynecol, April 2024, Vol. 59, No. 4
- [8] 陈桂儿,周金英.单胎妊娠自发性早产的影响因素研究[J].预防医学,2024,36(03):251-254.
- [9] Sangkomkamhang US,Lumbiganon P,Prasertcharoensuk W,et al. Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery [J].Cochrane Database Syst Rev,2015,16(2):CD006178.
- [10] Puchner K, Iavazzo C, Gourgiotis D, et al. Mid-trimester amniotic fluid interleukins (IL-1 β , IL-10 and IL-18) as possible predictors of preterm delivery. In Vivo. 2011;25(1):141-148.
- [11] Marcellin L, Batteux F, Chouzenoux S, et al. Second-trimester amniotic fluid proteins changes in subsequent spontaneous preterm birth. Acta Obstet Gynecol Scand. 2023;102(5):597-604.
- [12] Kirici P, Cagiran FT, Kali Z. Impact of spontaneous preterm birth on amniotic fluid NF- κ B, IL-6, TNF- α and IL-1 β levels in singleton pregnancies conceived after IVF/ICSI treatment or natural conception. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2022;26(22):8395-8400.
- [13] 冯丽艳,叶柳青,郑丽婷.炎症因子 TLR2、PGE2、IL-6 预测自发性早产的研究[J].系统医学 2022,7(10):1-3+7.
- [14] [Ruiz RJ, Jallo N, Murphey C, Marti CN, Godbold E, Pickler RH. Second trimester maternal plasma levels of cytokines IL-1Ra, IL-6 and IL-10 and preterm birth. J Perinatol. 2012;32(7):483-490.
- [15] Kim SA, Park KH, Lee SM, Kim YM, Hong S. Inflammatory Proteins in the Amniotic Fluid, Plasma, and Cervicovaginal Fluid for the Prediction of Intra-Amniotic Infection/Inflammation and Imminent Preterm Birth in Preterm Labor. Am J Perinatol. 2022;39(7):766-775 .
- [16] Daglar HK, Kirbas A, Kaya B, et al. The value of complete blood count parameters in predicting preterm delivery[J]. European Review for Medical & Pharmacological Sciences, 2016,20(5):801.
- [17] 张琦.妊娠妇女血中炎症标记物 LMR 与早产相关性的回顾研究[D].重庆医科大学,2019.
- [18] Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. N Engl J Med. 1996;334(9):567-572.
- [19] Gudicha DW, Romero R, Kabiri D, et al. Personalized assessment of cervical length improves prediction of spontaneous preterm birth: a standard and a percentile calculator. Am J Obstet Gynecol. 2021;224(3):288.e1-288.e17.
- [20] 陈声琴,周玲玲,琚琴琴,等.经阴道超声联合超声弹性成像对自发性早产的预测价值[J].临床超声医学杂志,2022,24(09):710-713.
- [21] Shin JE, Shin JC, Kim SJ, Lee Y, Park IY, Lee S. Early midtrimester serum insulin-like factors and cervical length to predict preterm delivery. Taiwan J Obstet Gynecol. 2016;55(1):45-49.
- [22] Saade GR, Boggess KA, Sullivan SA, et al. Development and validation of a spontaneous preterm delivery predictor in asymptomatic women. Am J Obstet Gynecol. 2016;214(5):633. e1-633.e24.
- [23] Hong S, Park KH, Kim YM, Lee YE, Park Y, Lee JE. A Protein Microarray Analysis of Plasma Proteins for the Prediction of Spontaneous Preterm Delivery in Women with Preterm Labor. Reprod Sci. 2020;27(5):1187-1196.

版权声明: ©2025 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS