

论著·临床研究

胎膜早破新生儿感染的不同抗生素使用策略及高危因素分析

何晓光 徐凤丹 李金凤 吴文燊 刘绍基 李宁

(广东医科大学附属东莞儿童医院新生儿科, 广东 东莞 523325)

[摘要] **目的** 探讨不同抗生素使用策略对胎膜早破新生儿感染的影响及胎膜早破新生儿感染的影响因素分析。**方法** 回顾性收集胎膜早破新生儿 223 例为研究对象, 依据抗生素使用策略不同将患儿分为研究组 ($n=95$) 和对照组 ($n=128$)。研究组入院后以风险评估与感染筛查结果相结合使用抗生素, 对照组入院后以风险评估结果使用抗生素, 比较两组患儿一般情况及预后。按是否感染将患儿分为感染组 ($n=32$) 及非感染组 ($n=191$), 比较两组患儿的一般临床资料, 并采用 logistic 回归分析导致胎膜早破新生儿感染的高危因素。**结果** 与对照组相比, 研究组胎膜早破时间较长, 剖宫产率较高, 抗生素总使用率及入院时抗生素使用率均较低, 感染发生率较高, 但败血症发生率较低 ($P<0.05$), 其他并发症发生率在两组间比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与非感染组比较, 感染组患儿胎龄较小, 胎膜早破时间较长, 剖宫产率高, 入院时及复查的 CRP 及 PCT 水平均较高, 发热为常见症状 ($P<0.05$)。早产儿、剖宫产为胎膜早破新生儿发生感染的高危因素 ($P<0.05$)。**结论** 对胎膜早破新生儿严格遵循抗生素使用指征不会增加并发症的发生率; 胎膜早破新生儿, 特别是早产儿及剖宫产儿, 应密切观察其病情的变化, 如有发热表现, 尽早复查 CRP 等感染指标, 及时使用抗生素, 防止严重感染。
[中国当代儿科杂志, 2020, 22(4): 310-315]

[关键词] 胎膜早破; 抗生素; 感染; 高危因素; 新生儿

Effect of different antibiotic use strategies on infection in neonates with premature rupture of membranes and high-risk factors for neonatal infection

HE Xiao-Guang, XU Feng-Dan, LI Jin-Feng, WU Wen-Shen, LIU Shao-Ji, LI Ning. Department of Neonatology, Dongguan Children's Hospital, Guangdong Medical University, Dongguan, Guangdong 523325, China (Li N, Email: 529822789@qq.com)

Abstract: Objective To study the effect of different antibiotic use strategies on infection in neonates with premature rupture of membranes and the high-risk factors for neonatal infection. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 223 neonates with premature rupture of membranes. According to the antibiotic use strategies, they were classified into two groups: study group ($n=95$) and control group ($n=128$). The neonates in the study group were given antibiotics based on risk assessment and infection screening, and those in the control group were given antibiotics based on risk assessment alone after admission. General status and prognosis were compared between the two groups. According to the presence or absence of infection, the neonates were classified into two groups: infection group ($n=32$) and non-infection group ($n=191$). The clinical data were compared between the two groups. A logistic regression model was used to investigate the high-risk factors for infection in neonates with premature rupture of membranes. **Results** Compared with the control group, the study group had a significantly longer time of premature rupture of membranes, a significantly higher rate of cesarean section, and a significantly lower antibiotic use rate at admission and a significantly lower total antibiotic use rate ($P<0.05$). The study group also had a significantly higher incidence rate of infection and a significantly lower incidence rate of sepsis ($P<0.05$). There were no significant differences in the incidence rates of other complications between the two groups ($P>0.05$). Compared with the non-infection group, the infection group had a significantly lower gestational age, a significantly longer time of premature

[收稿日期] 2019-10-31; **[接受日期]** 2020-03-16

[基金项目] 东莞市科技计划重点项目 (201950715028168)。

[作者简介] 何晓光, 男, 本科, 副主任医师。

[通信作者] 李宁, 女, 主任医师。Email: 529822789@qq.com。

rupture of membranes, a significantly higher rate of cesarean section, and significantly higher levels of C-reactive protein (CRP) and procalcitonin on admission and during reexamination ($P<0.05$), with fever as the most common symptom. The logistic regression analysis showed that preterm birth and cesarean section were high-risk factors for infection in neonates with premature rupture of membranes ($P<0.05$). **Conclusions** Strict adherence to the indications for antibiotic use in neonates with premature rupture of membranes does not increase the incidence rate of complications. Neonates with premature rupture of membranes, especially preterm infants and infants delivered by cesarean section, should be closely observed for the change in disease conditions, and infection indices including CRP should be reexamined in case of fever and antibiotics should be used to prevent serious infection. [Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(4): 310-315]

Key words: Premature rupture of membrane; Antibiotic; Infection; High-risk factor; Neonate

胎膜早破是指在临产前胎膜自然破裂, <37孕周的胎膜早破又称为未足月胎膜早破。胎膜早破是围生期最常见的并发症, 可导致早产率升高, 围生儿病死率增加, 宫内感染率及产褥感染率均升高。胎膜早破的原因包括创伤、宫颈内口松弛、感染、羊膜腔压力增高、胎膜受力不均、胎膜发育不良等^[1-3]。胎膜早破是新生儿早期感染的主要原因之一, 一方面, 胎膜破裂为病原菌的入侵提供了机会, 另一方面, 胎膜早破可能是母体感染、绒毛膜羊膜炎的表现。国外对疑似感染新生儿抗生素的应用有相关指引^[4-5], 国内由于B族链球菌筛查和绒毛膜羊膜炎诊断的局限, 不能完全遵照国外指南。关于胎膜早破新生儿感染的不同抗生素治疗对患儿的影响及高危因素有一些相关的报道^[6-7], 但是不同学者得到的结果不尽相同, 本次研究回顾性分析了按风险评估预防性使用抗生素及风险评估与感染筛查相结合治疗性使用抗生素两种不同策略对胎膜早破新生儿感染的影响及胎膜早破新生儿感染的高危因素, 旨在为更好地治疗胎膜早破新生儿感染提供一个可靠依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象与分组

回顾性收集2015年1月1日至2016年12月31日东莞市儿童医院新生儿科出院的所有胎膜早破新生儿的临床资料。纳入标准: (1)符合胎膜早破的诊断标准^[8]; (2)2015年及2016年分别按对应策略进行抗生素治疗, 并不存在过敏反应。排除标准: (1)资料不全者; (2)放弃治疗的患儿; (3)合并其他严重器官疾病的患儿。按抗生素使用策略变化分为两组, 对照组(2015年1~12月): 按风险评估预防性使用抗生素, 共纳入胎膜早破新生儿95例; 研究组(2016年1~12月): 风险评估与感染筛查相结合治疗性

使用抗生素, 共纳入胎膜早破新生儿128例。

1.2 方法

对照组: 2015年收治的胎膜早破患儿, 无论入院时是否有感染症状, 均根据风险评估结果预防性使用抗生素治疗。风险评估项目主要包括胎膜早破时间 ≥ 18 h、母亲产前发热、急性绒毛膜羊膜炎、羊水胎粪污染、早产、气管插管复苏等。主要治疗药物为氨苄西林钠。无感染症状患儿抗生素停用指征: 无发热+一般情况好/生命体征稳定+感染指标正常+血培养阴性, 用药48 h后停用; 有感染症状患儿(包括住院过程中出现感染症状的患儿)抗生素停用指征: 感染症状消失, 无发热+一般情况好/生命体征稳定+感染指标正常+血培养阴性(血培养阳性患者治疗后血培养阴性至少1次)。

研究组: 2016年开始遵循严格的抗生素使用指征^[9], 在入院进行风险评估的基础上进行感染筛查, 对有临床感染症状的患儿给予抗生素治疗(临床感染症状包括反应差、发热、呼吸窘迫、腹胀、循环障碍、皮肤感染、败血症/感染性休克等)。主要使用抗生素为氨苄西林钠和哌拉西林他唑巴坦。入院后无明确感染证据患儿, 暂时不使用抗生素, 密切进行感染临床表现和感染指标监测, 如出现临床感染症状和/或感染指标升高, 则及时给予抗生素治疗。

感染指标监测方法: 所有胎膜早破新生儿入院时均行外周血白细胞计数、血小板计数、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)检测, 一般12~24 h复查外周血白细胞计数、血小板计数、CRP, 如早期出现临床感染症状, 则提前至6~12 h复查, 直至48 h。是否复查PCT视病情而定, 多在48 h后复查。抗生素停用指征同对照组。

1.3 观察指标

(1)一般观察指标: 包括性别、出生胎龄、出生体重、出生方式、胎膜早破时间、羊水情况、

抗生素使用情况,以及血常规、CRP、PCT、细菌培养等实验室指标。

(2) 新生儿感染:以下情况诊断为新生儿感染^[10]:包括明确细菌感染临床诊断如败血症、化脓性脑膜炎、坏死性小肠结肠炎、皮肤脓肿等;有感染临床表现(发热/低体温、苍白、反应低下、奶量减少、腹胀等不能用其他原因解释)+细菌病原学检查阳性/感染指标升高;有感染高危因素+感染临床表现/细菌病原学检查阳性/感染指标升高。按是否感染,将患儿分为感染组($n=32$)及非感染组($n=191$),比较两组患儿的一般临床资料。

(3) 预后情况:主要从新生儿感染发生率、败血症(包括确诊败血症及临床诊断败血症)发生率、化脓性脑膜炎及坏死性小肠结肠炎发生率、再次入院率和死亡情况进行统计分析。

1.4 统计学分析

使用 SPSS 19.0 统计软件对数据进行统计学分析。正态分布计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组间比较采用两样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析;非正态分布计量资料采用中位数(四分位间距) [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,两组间比较采用秩和检验。计数资料用率(%)表示,两组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。应用多因素 logistic 回归分析法分析胎膜早破新生儿发生感染的高危因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

两组患儿性别、出生胎龄、出生体重、羊水污染及早产儿比例比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。与对照组相比,研究组患儿剖宫产率较高($P=0.045$),胎膜早破时间较长($P<0.001$),抗生素总使用率及入院时抗生素使用率均降低($P<0.001$)。研究组抗生素使用时间虽较对照组缩短,但差异无统计学意义($P=0.823$)。见表 1。

2.2 预后情况分析

研究组新生儿感染发生率为 18.8% (24/128),显著高于对照组 (8.4%, 8/95) ($\chi^2=4.733$, $P=0.034$)。但研究组败血症(包括确诊败血症及临床诊断败血症)发生率低于对照组 ($P=0.029$)。发热率、化脓性脑膜炎及坏死性小肠结肠炎发生

率、再次入院率在两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患儿均无死亡病例。见表 2。

表 1 两组胎膜早破新生儿一般情况比较

项目	对照组 ($n=95$)	研究组 ($n=128$)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
男性 [$n(\%)$]	65(68.4)	76(59.4)	1.919	0.206
出生胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)	37.5 $\pm$ 2.6	37.6 $\pm$ 2.7	-0.055	0.956
出生体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	2 865 $\pm$ 582	3 018 $\pm$ 627	-1.866	0.063
剖宫产 [$n(\%)$]	25(26.3)	51(39.8)	4.442	0.045
胎膜早破时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, h]	24(15, 48)	39(24, 56)	-3.828	<0.001
羊水污染 [$n(\%)$]	19(20.0)	30(23.4)	0.376	0.625
抗生素总使用率 [$n(\%)$]	64(67.4)	39(30.5)	29.872	<0.001
入院时抗生素使用率 [$n(\%)$]	56(58.9)	15(11.7)	56.046	<0.001
抗生素使用时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	4.1 $\pm$ 2.1	3.9 $\pm$ 1.7	0.050	0.823
早产儿 [$n(\%)$]	34(36)	39(30)	0.701	0.471

表 2 两组胎膜早破新生儿预后情况比较 [$n(\%)$]

项目	对照组 ($n=95$)	研究组 ($n=128$)	χ^2 值	P 值
发热	17(17.9)	14(10.9)	2.205	0.171
败血症/可疑败血症	8(8.4)	6(4.7)	4.879	0.029
化脓性脑膜炎	1(1.1)	0(0)	-*	0.426
NEC/可疑 NEC	1(1.1)	3(2.3)	-*	0.638
再次入院	2(2.1)	2(1.6)	-*	1.000
死亡	0(0)	0(0)	-	-

注: * 示采用 Fisher 确切概率法。[NEC] 新生儿坏死性小肠结肠炎。

2.3 感染与非感染胎膜早破新生儿一般资料分析

与非感染组比较,感染组患儿出生胎龄较小,胎膜早破时间较长,剖宫产率较高,更多患儿表现出发热症状,抗生素使用率高但治疗的开始时间较晚,抗生素使用疗程较长,胃液培养阳性率高,入院时及复查的 CRP 及 PCT 水平均较高($P<0.05$);其他指标在两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

2.4 胎膜早破新生儿感染高危因素分析

将性别、出生胎龄、出生体重、胎膜早破时间、羊水污染、出生方式共同纳入多因素 logistic 回归分析,结果显示:早产儿、剖宫产为胎膜早破新生儿发生感染的高危因素($P<0.05$),见表 4。

表 3 胎膜早破新生儿感染组与非感染组一般临床情况比较

项目	非感染组 (n=191)	感染组 (n=32)	t/Z/ χ^2 值	P 值
性别 (男 / 女, 例)	120/71	21/11	0.092	0.845
出生胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)	37.7 $\pm$ 2.6	36.7 $\pm$ 3.0	-2.071	0.040
出生体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	2 979 $\pm$ 610	2 797 $\pm$ 604	-1.568	0.118
胎膜早破时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, h]	30(19, 48)	51(25, 70)	-2.457	0.014
羊水污染 [n(%)]	43(22.5)	6(18.8)	0.226	0.818
剖宫产 [n(%)]	60(31.4)	16(50.0)	4.215	0.046
是否应用抗生素 [n(%)]	71(37.2)	32(100)	43.528	<0.001
开始抗生素治疗时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	6(6, 6)	24(6, 48)	-4.848	<0.001
抗生素使用疗程 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	3(0, 4)	3(3, 5)	-2.191	0.028
发热 [n(%)]	12(6.3)	19(59.4)	-*	<0.001
血培养阳性 [n(%)]	4(2.3)	3(9.7)	-*	0.074
胃液培养阳性 [n(%)]	10(8.3)	8(47.1)	-*	<0.001
胃液 GBS 培养阳性 [n(%)]	0(0)	2(8.0)	-*	0.024
入院时 WBC ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	16 $\pm$ 5	14 $\pm$ 6	-1.612	0.108
入院时 PLT ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	253 $\pm$ 60	259 $\pm$ 65	0.500	0.618
入院时 CRP [$M(P_{25}, P_{75})$, mg/L]	0.5(0, 2.8)	2.8(0.3, 3.6)	-2.723	0.006
入院时 PCT [$M(P_{25}, P_{75})$, ng/mL]	0.2(0.1, 0.3)	0.3(0.2, 0.3)	-2.477	0.013
复查 WBC ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	16 $\pm$ 6	14 $\pm$ 5	-1.518	0.131
复查 PLT ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	244 $\pm$ 66	242 $\pm$ 57	-0.116	0.908
复查 CRP [$M(P_{25}, P_{75})$, mg/L]	1.4(0.5, 4.0)	4.2(1.2, 13.2)	-4.178	<0.001
复查 PCT [$M(P_{25}, P_{75})$, ng/mL]	0.5(0.3, 1.2)	1.6(0.7, 6.2)	-3.833	<0.001

注: [GBS] B 族链球菌; [WBC] 白细胞计数; [PLT] 血小板; [CRP] C 反应蛋白; [PCT] 降钙素原。* 示采用 Fisher 确切概率法。非感染组 172 例行血培养, 120 例行胃液培养, 132 例行胃液 GBS 培养; 感染组 31 例行血培养, 17 例行胃液培养, 25 例行胃液 GBS 培养。

表 4 胎膜早破新生儿感染高危因素的多因素 logistic 回归分析

因素	B	Wald χ^2	OR	95%CI	P
性别	-0.004	0.000	0.996	0.441~2.250	0.992
早产儿	1.251	5.361	3.493	1.212~10.070	0.021
低出生体重儿	-0.561	0.592	0.650	0.216~1.950	0.442
胎膜早破时间 ≥ 18 h	0.446	0.697	1.563	0.548~4.458	0.404
羊水污染	0.193	0.127	1.213	0.420~3.507	0.721
剖宫产	0.883	4.821	2.418	1.099~5.318	0.028

3 讨论

胎膜早破是妊娠中晚期常见的产科并发症^[11]。母体生殖道感染及其引起的宫内感染是胎膜早破发生的主要原因, 而胎膜早破又可引起羊膜腔感染, 是新生儿早期感染的主要原因^[12]。胎膜早破时间越长, 新生儿感染风险越大^[13]。新生儿感染是新生儿死亡、致残的主要原因之一^[14]。由于起病隐匿、症状不典型、诊断困难, 且新生儿感染后容易扩散, 常导致严重并发症。早期诊断新生

儿感染是进行治疗的基础, 及时给予有效的抗生素治疗又是治愈的关键。

但并非所有胎膜早破孕妇娩出的新生儿均出现新生儿感染, 胎膜早破只是新生儿感染的 1 项高危因素^[15]。对有胎膜早破病史这部分具有感染嫌疑的新生儿, 是否应用抗生素以预防感染一直存在争议^[16]。目前国内还没有关于新生儿预防性应用抗生素的指南。由于对延迟抗生素使用带来严重后果的顾忌, 临床医生更多地选择对胎膜早破 ≥ 18 h 的高危新生儿常规预防性给予抗生素,

以治疗可能存在的感染和防止感染加重,但会导致抗生素使用比例较高,不少报道预防性抗生素使用率达90%以上^[17]。胎膜早破成为新生儿病房最常见的预防性应用抗生素的疾病之一。但是抗生素的不良反应比较大,将没有感染的新生儿暴露于抗生素,无疑会增加临床耐药菌的产生及其他不良反应,如坏死性小肠结肠炎及晚发型脓毒症发生率增加^[18]。因此,选择合理的抗生素治疗策略对胎膜早破新生儿的管理意义重大。

判断胎膜早破新生儿是否存在感染,主要依据临床及实验室指标进行综合分析,包括:产后胎盘病理检查诊断绒毛膜羊膜炎;发热、呼吸窘迫、循环衰竭、皮肤感染等临床表现;血培养阳性、CRP、白细胞计数及中性粒细胞比例升高、血小板下降、PCT等感染指标异常等。但绒毛膜羊膜炎的临床征象常出现在宫内感染的晚期,且组织学上有绒毛膜羊膜炎的患儿中仅有25%出现临床表现。血培养是诊断败血症的金标准,但需要时间,不能作为早期判断的指标。有研究显示胎膜早破的母亲分娩前血清CRP、白细胞计数、中性粒细胞计数等指标可预测绒毛膜羊膜炎^[19-21]。但也有研究指出新生儿感染与CRP、白细胞计数及中性粒细胞计数升高无明显相关性^[22]。本研究分析发现,与非感染组比较,感染组患儿出生胎龄较小,胎膜早破时间较长,更多患儿表现出发热症状,入院时及复查的CRP及PCT水平均较高,白细胞计数及血小板计数在两组间比较差异无统计学意义。多因素logistic回归分析显示:早产、剖宫产为胎膜早破新生儿感染的高危因素。提示我们要注意,胎膜早破新生儿,尤其是早产儿及剖宫产儿,需要密切观察病情变化,如临床表现出发热等感染症状,应尽早复查CRP等感染指标,必要时及时使用抗生素。本研究中剖宫产出生者胎膜早破时间长于经阴道分娩者,这可能是剖宫产儿感染率较高的原因之一。根据美国妇产科医师学会发布的“胎膜早破指南2018版”^[23],妊娠 ≥ 37 周的胎膜早破孕妇,如未出现自发性临产,无阴道分娩禁忌证,应进行引产;妊娠 <34 周的胎膜早破孕妇,如果不存在期待疗法的禁忌证,应采取期待疗法;妊娠 ≥ 34 周的早产儿,推荐所有胎膜早破的孕妇终止妊娠。这提示在胎膜早破发生后,应根据个体临床情况,及时采取不同的管理方式。

本科室自2016年开始对胎膜早破患儿采取风险评估与感染筛查相结合治疗性使用抗生素策略,对感染疑似病人密切进行感染症状及相关实验室指标的监测,因此部分患儿为入院后监测病情时出现发热等感染表现,或复查感染指标升高后再使用抗生素治疗,所以实行感染筛查患儿抗生素治疗的平均开始时间较对照组晚。研究组胎膜早破时间较长,考虑与本院新生儿科收治病人指征有关,2016年后胎膜早破时间 <24 h患儿较少被转入新生儿科监护治疗,这也可解释为什么研究组新生儿感染发生率高于对照组。但在感染发生率增高、而抗生素的使用更加严格的情况下(抗生素使用率由67.4%下降到30.5%),败血症发生率降低,化脓性脑膜炎及坏死性小肠结肠炎发病率、再次入院率在两组间比较差异无统计学意义,两组患儿均无死亡病例。说明严密监测有无发热等临床表现及感染指标是否升高,必要时再及时给予抗感染治疗,这并不会增加败血症和其他严重并发症的发生率。

本研究结果显示,胎膜早破新生儿最后诊断为感染者只占14.3%。由此可见,严格抗生素使用策略降低了胎膜早破患儿抗生素的使用率,避免了大部分非感染患儿被暴露于抗生素。而只要进行严密的监测,严格的抗生素使用策略并没有增加感染者的并发症及不良预后的发生,也没有因感染不能控制而死亡的病例。

综上所述,对胎膜早破新生儿,严格遵循抗生素使用指征并不会增加严重并发症的发生率及因感染不能控制而死亡的病例;对胎膜早破新生儿应密切观察病情变化,如有发热等感染表现,应在24~48h尽早复查CRP等感染指标,及时使用抗生素,降低严重感染的发生率,改善预后。

[参 考 文 献]

- [1] Swiatkowska-Freund M, Traczyk-Los A, Partyka A, et al. Perinatal outcome in preterm premature rupture of membranes before 37 weeks of gestation[J]. Ginekol Pol, 2019, 90(11): 645-650.
- [2] 段顺艳,孔祥永,徐凤丹,等.胎膜早破对胎龄 <37 周早产儿并发症的影响[J].南方医科大学学报,2016,36(7): 887-891.
- [3] 高磊,刘晓巍,姜艳,等.未足月胎膜早破危险因素分析及对母婴结局的影响[J].中国临床医生杂志,2019,47(2): 164-167.

- [4] Polin RA; Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis[J]. *Pediatrics*, 2012, 129(5): 1006-1015.
- [5] Cotten CM. Antibiotic stewardship: reassessment of guidelines for management of neonatal sepsis[J]. *Clin Perinatol*, 2015, 42(1): 195-206.
- [6] 李湘霞, 张露英, 赵薇. 300例未足月胎膜早破孕妇临床分析[J]. *中国妇幼保健*, 2014, 29(24): 3894-3896.
- [7] 星宁芳. 抗生素预防妊娠36周以上产前自发胎膜破裂的临床观察[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(9): 1966-1968.
- [8] 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]. *中华妇产科杂志*, 2015, 50(1): 3-8.
- [9] Lortie E, Ancel PY, Torchin H, et al. Impact of latency duration on the prognosis of preterm infants after preterm premature rupture of membranes at 24 to 32 weeks' gestation: a national population-based cohort study[J]. *J Pediatr*, 2017, 182: 47-52.e2.
- [10] 刘雪彩, 陈月花, 张桂英, 等. 胎膜早破对妊娠结局的影响[J]. *宁夏医科大学学报*, 2016, 38(2): 200-202.
- [11] Bouvier D, Forest JC, Blanchon L, et al. Risk factors and outcomes of preterm premature rupture of membranes in a cohort of 6 968 pregnant women prospectively recruited[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(11). pii: E1987.
- [12] 王永芹, 李淑红, 袁新燕, 等. 影响未足月胎膜早破产妇和新生儿结局的高危因素分析[J]. *河北医药*, 2017, 39(10): 1493-1495.
- [13] Lee SM, Park KH, Jung EY, et al. Frequency and clinical significance of short cervix in patients with preterm premature rupture of membranes[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0174657.
- [14] Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis[J]. *Lancet*, 2017, 390(10104): 1770-1780.
- [15] 杨雪梅. 未足月胎膜早破研究进展[J]. *武警医学*, 2018, 29(6): 642-646.
- [16] Cotten CM. Antibiotic stewardship: reassessment of guidelines for management of neonatal sepsis[J]. *Clin Perinatol*, 2015, 42(1): 195-206.
- [17] 马艳红, 努尔古丽. 新生儿住院抗生素使用情况与用药合理性[J]. *中国卫生产业*, 2012, 9(27): 150.
- [18] Kuppala VS, Meinen-Derr J, Morrow AL, et al. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants[J]. *J Pediatr*, 2011, 159(5): 720-725.
- [19] Caloone J, Rabilloud M, Boutitie F, et al. Accuracy of several maternal seric markers for predicting histological chorioamnionitis after preterm premature rupture of membranes: a prospective and multicentric study[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016, 205: 133-140.
- [20] Le Ray I, Mace G, Sediki M, et al. Changes in maternal blood inflammatory markers as a predictor of chorioamnionitis: a prospective multicenter study[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2015, 73(1): 79-90.
- [21] Kim MA, Lee YS, Seo K. Assessment of predictive markers for placental inflammatory response in preterm births[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e107880.
- [22] Katz N, Schreiber L, Oron A, et al. Inflammatory response in preterm newborns born after prolonged premature rupture of membranes: is there a correlation with placental histological findings?[J]. *Isr Med Assoc J*, 2017, 19(10): 610-613.
- [23] [No authors listed]. ACOG practice bulletin No. 188 summary: prelabor rupture of membranes[J]. *Obstet Gynecol*, 2018, 131(1): 187-189.
- (本文编辑: 万静)