



# Influence of Intrapartum Fever on Pregnancy Outcomes and Its Prevention and Treatment

Cuihong Su<sup>1</sup>, Fang Liu<sup>2</sup>, Yan Zhang<sup>1,\*</sup>, Yuhong Hu<sup>1</sup>, Ping Chen<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi, China

<sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Central Hospital of Tangyuan County, Jiamusi, China

## Email address:

longjiangyinshi@sina.com (Yan Zhang)

\*Corresponding author

## To cite this article:

Cuihong Su, Fang Liu, Yan Zhang, Yuhong Hu, Ping Chen. Influence of Intrapartum Fever on Pregnancy Outcomes and Its Prevention and Treatment. *Science Discovery*. Vol. 10, No. 2, 2022, pp. 36-40. doi: 10.11648/j.sd.20221002.13

Received: March 13, 2022; Accepted: April 9, 2022; Published: April 14, 2022

**Abstract:** Intra-partum fever usually complicates the delivery process, and its occurrence is often considered synonymous with chorioamnionitis. This inevitably leads to the use of antibiotics for the affected mother. A review of the literature suggests that this approach is not always appropriate. Most cases of intra-partum fever are secondary to non-infectious factors. Both infectious and non-infectious maternal fevers are associated with transient adverse neonatal complications, while maternal fever at delivery is an important risk factor for long-term neonatal developmental outcomes, including encephalopathy, cerebral palsy, and neonatal death. Also prenatal antibiotic exposure increases the risk of developing allergic diseases in children such as asthma and eosinophilic esophagitis. Timing of intrapartum antibiotic administration is very challenging. More research is needed to explore the etiology of intra-partum fever, to discover ways to prevent and control maternal hypothermia, and the proper use of intra-partum antibiotics to reduce unnecessary antibiotic exposure to the fetus. Therefore, the purpose of this study was to review the prenatal and intra-partum factors associated with fever during labor and delivery and to find ways to prevent and treat them to reduce maternal and fetal complications. Effective measures were taken for management to reduce maternal and fetal complications.

**Keywords:** Intrapartum Fever, Pregnancy, Pregnancy Outcome

## 产时发热对妊娠结局的影响及防治探讨

苏翠红<sup>1</sup>, 刘芳<sup>2</sup>, 张燕<sup>1,\*</sup>, 胡玉红<sup>1</sup>, 陈萍<sup>1</sup>

<sup>1</sup>佳木斯大学附属第一医院妇产科, 佳木斯市, 中国

<sup>2</sup>汤原县中心医院妇产科, 佳木斯市, 中国

## 邮箱

longjiangyinshi@sina.com (张燕)

**摘要:** 孕妇产时发热通常会使分娩过程复杂化, 它的发生通常被认为是绒毛膜羊膜炎的同义词。这不可避免地导致对受影响的母亲使用抗生素。对文献的回顾表明, 这种方法并不总是合适的。大多数产时发热病例继发于非感染因素。感染性和非感染性因素导致的母体发热的均与短暂的新生儿不良并发症有关, 同时产时母体发热是新生儿长期发育结局的重要危险因素, 包括脑病、脑瘫和新生儿死亡。同时生前的抗生素暴露增加儿童过敏性疾病如哮喘、嗜酸性食管炎的发病风险。产时抗生素的给药时机非常具有挑战性。需要更多研究探索产时发热的病因, 发现防治母体体温过高的方法, 以及正确使用产时抗生素, 减少胎儿不必要的抗生素暴露。因此, 本研究的目的是回顾与产时发热相关的产前和产时因素, 寻找防治办法, 减少母儿并发症。采取有效的措施进行处理, 以减少母儿并发症。

**关键词：**产时发热，妊娠，妊娠结局

## 1. 引言

对于孕妇来说分娩是一次艰苦的经历，对医护人员同样是一场巨大的考验，在分娩过程中我们会遇到发热的情况，尽管大多数产时发热的病例是由于非感染因素导致，但感染性和非感染性的产时发热均增加母儿并发症。产时发热与短暂的新生儿不良并发症有关，更重要的产时发热是新生儿长期发育结局的重要危险因素甚至新生儿死亡。防治产时发热尤为重要。很多的产时发热被认为与绒毛膜羊膜炎相关，当确诊为绒毛膜羊膜炎的母亲接受产时抗生素治疗时，新生儿菌血症的发生率会降低，此外，在疑似母体败血症的情况下，在第一个小时内使用广谱抗生素可以挽救生命[1]。然而出生前的抗生素暴露及发热增加其过敏性疾病如哮喘、嗜酸性食管炎的发病率，严重危害婴幼儿的身心健康[2,3]。产时抗生素给药时机非常具有挑战性。在疾病的治疗中，更重要的是预防，本文通过文献分析阐述产时发热的高危因素、危害及可能的防治办法。

## 2. 产时发热的原因

产时发热的病因诸多，其发生率约为1.6%-14.6[1]，可分为感染性发热及非感染性发热，需要结合孕妇的病史、查体及辅助检查系统评估，产时发热多为非感染性发热，有的需要结合产后胎儿附属物病理、新生儿的病情方可明确诊断。

### 2.1. 感染性发热

与非妊娠期女性相似，妊娠期间各个系统均可发生各种感染性疾患甚至可诱发发热，重要的是妊娠期生殖系统及胎儿、胎儿附属物发生的感染性疾患，胎膜早破、产程长、频繁的阴道检查、球囊引产均可发生下生殖道上行感染导致产时发热[4,5]，另外泌尿系统、呼吸系统或消化系统感染也相对多见。

### 2.2. 非感染性发热

非感染性病因包括硬膜外镇痛、引产时使用前列腺素或缩宫素、脱水、产程中哌替啶的使用、产时较高环境温度等[1,4,6,7]。非感染性因素中还应该与肿瘤热、甲状腺功能亢进症和间脑综合征等疾病加以鉴别[8]。

## 3. 产时发热对母体的影响

### 3.1. 助产、剖宫产率上升，产后出血风险增加

胎儿的核心温度相对于母体口腔温度高1.6°C[9]，产时发热可导致胎心率异常等产时可疑胎心监护图形的出现，可能引起功能障碍性分娩、子宫内膜炎、腹膜炎、败

血症等并发症，使抗生素应用、产程干预、助产和剖宫产的几率上升，严重时致孕产妇死亡。

### 3.2. 感染风险增加

当产时发热是由于感染因素导致时可进展为脓毒血症，脓毒血症占有分娩总数的1%，然而，脓毒症仍为全球孕产妇死亡的前5位原因之一[10]。在权衡胎儿因素的情况下，妊娠期脓毒症的治疗类似于非妊娠期。产科因素中羊膜腔感染占据主要因素，B族链球菌、大肠杆菌、支原体和衣原体是常见病原体，其他包括性传播疾病、病毒感染等，高危因素包括胎膜早破、羊水胎粪污染、B族链球菌感染、孕产妇抵抗力下降、多次阴道检查等[11]。考虑到过度治疗的不安全性，美国国家儿童健康和人类发展研究所、母婴医学学会、美国妇产科医师学会和美国儿科学会组织的专家小组推荐停止使用“绒毛膜羊膜炎”这个名称，建议采用三分类(3I)：1) 母亲孤立性发热，2) 疑似羊膜内感染，3) 确诊羊膜内感染，具体诊断标准为[12]：1.孤立的孕产妇发热：孕产妇口腔温度为39°C或更高时都应该记录为发热；如果口腔温度在38°C-39°C之间，在30min内重复测量，如果体温仍大于38°C以上，则记录为发热；2.疑似羊膜内感染：不明原因的发热加上以下任何一项：(1) 胎儿心动过速，(2) 母体白细胞升高(3) 窥器明确显示从宫颈口流出脓液；3.确诊依据病原学及组织病理学：(1) 羊水草兰氏染色阳性、羊水葡萄糖水平异常；(2) 羊水产原体培养阳性结果(3) 胎盘病理显示感染。新诊断标准不再强调母体心动过速和子宫底压痛作为的临床诊断标准。ACOG推荐的治疗方案首选氨苄青霉素2g静脉滴注/6h，或庆大霉素负剂量2mg/kg静脉滴注，然后每8小时1.5mg/kg的剂量静脉滴注，或者每24小时5mg/kg的剂量静脉滴注；存在轻度青霉素过敏反应者可选用头孢唑林2g静脉滴注/8小时或庆大霉素；严重青霉素过敏反应者可选用克林霉素900mg/8h，或万古霉素1g静脉滴注/12小时，或庆大霉素；可替代的抗生素方案有氨苄西林舒巴坦3g静脉滴注/6小时，哌拉西林他唑巴坦3.375g静脉滴注/6小时或4.5g/8小时，头孢替坦2g/12小时，头孢西丁2g/8小时，厄他培南1g/24小时[12]。B族链球菌(GBS)是宫内感染的常见病原体，也是导致产褥期感染和新生儿感染的重要原因，我国指南推荐首选静脉输注青霉素G负剂量500万单位，之后250~300万单位每4小时1次至分娩，或静脉输注氨苄青霉素负剂量2g，之后1g每4小时1次至分娩；若青霉素皮试阳性，可在头孢类抗生素不过敏或头孢唑林皮试阴性的情况下选用头孢唑林，用法为静脉输注头孢唑林负剂量2g，后1g每8小时1次至分娩；否则根据GBS菌株对克林霉素的药敏情况进行选择，若对克林霉素敏感，选用克林霉素，若不敏感，选用万古霉素[13]。

中国孕妇GBS定植率为11.3%，50%会垂直传播至胎儿或新生儿，可造成新生儿败血症和新生儿脑膜炎等。孕妇产体内定植的GBS可在一定条件下致病，导致孕妇出现无症状菌尿、膀胱炎、肾盂肾炎、菌血症、羊膜腔感

染、肺炎、早产、产后子宫内膜炎及产后脓毒症等以及胎儿宫内死亡。在进入产程后母体面临着巨大的考验, 存在的隐匿性感染可爆发加重, 在孕期的防治尤为重要。指南推荐对所有孕35~37周的所有孕妇进行GBS筛查, 孕期患GBS菌尿者或既往有新生儿GBS病史者可直接按GBS阳性处理。对于条件不足的机构, 推荐基于危险因素(产时发热 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 、早产不可避免、未足月胎膜早破、胎膜破裂 $\geq 18\text{h}$ )进行预防性治疗。建议妊娠期GBS菌尿的治疗指征如下: (1) 有泌尿系统感染症状者应立即治疗; (2) GBS菌落计数 $\geq 10^4\text{CFU/ml}$ , 应立即予抗生素治疗, 以降低孕妇肾盂肾炎、早产、低出生体重儿等风险, 此外需在产程中预防性应用抗生素; (3) 若GBS菌落计数 $< 10^4\text{CFU/ml}$ , 且无症状, 无须立即治疗, 但应在产程中预防性应用抗生素[13]。

与生殖系统相互依托影响的是泌尿系, 由于尿道与生殖道、子宫与膀胱及输尿管的毗邻使妊娠期女性泌尿系及生殖道感染可交互影响。2017年中国女性尿路感染诊疗专家共识中指出妊娠期尿路感染严重影响母婴健康, 可导致母体羊膜炎、贫血甚至败血症; 胎儿低体重、早产甚至死产, 妊娠期女性无症状菌尿的发病率2%-13%, 但20%-40%可发展为肾盂肾炎。妊娠期尿路感染的临床诊断应结合病史、体格检查、辅助检查并评估胎儿健康状况。诊断标准与非妊娠妇女相同, 清洁中段尿培养是诊断金标准, 如疑似肾盂肾炎建议行泌尿系超声检查。诊断依据: 1. 临床表现: (1) 无症状细菌尿: 无临床症状但清洁中段尿培养病原菌菌数 $\geq 10^5\text{CFU/ml}$ 。(2) 急性膀胱炎: 出现排尿不畅、尿频、下腹痛或耻骨膀胱区痛, 无发热。(3) 急性肾盂肾炎: 多发生在妊娠末期3个月, 症状包括发热、寒战及畏寒、腰痛、恶心、呕吐、可合并脱水等症状, 较少出现排尿困难。抗生素选择和疗程并无统一意见, 根据尿液细菌培养和敏感性试验选用抗生素, 同时需要考虑母体和胎儿的用药安全及有效性。指南推荐: 1. 妊娠期合并无症状性菌尿或膀胱炎的治疗方案: ①阿莫西林500mg, 1次/8h, 口服3~5d; ②阿莫西林/克拉维酸500mg/12h口服3~5d; ③头孢氨苄500mg, 1次/8h, 口服3~5d。2. 妊娠期急性肾盂肾炎的治疗方案: ①头孢曲松钠1~2g, 静脉注射或肌肉注射, 1次/24h; ②哌拉西林/他唑巴坦3.375~4.5g, 静脉注射, 1次/6h; ③头孢吡肟1g, 静脉注射1次/12h; ④亚胺培南-西司他丁500mg, 静脉注射, 1次/6h; ⑤氨苄青霉素2g静脉注射1次/6h; 临床症状改善后可改口服抗生素继续治疗, 总疗程7-10d[14]。

值的关注的是妊娠期女性发生呼吸道感染亦是比较多见, 严重的呼吸道感染可增加呼吸及循环负荷甚至导致呼吸循环衰竭, 应用放射性影像学检查在某些时候尤为关键。妊娠期应用放射性影像学检查造成胎儿不良结局的最低辐射暴露剂量通常为50~200mGy, 临床上常用的诊断性放射性影像学检查方法的剂量通常低于50mGy, 其中常用的胸部X射线和胸部CT的胎儿辐射暴露剂量分别为0.0005~0.01mGy和0.01~0.66mGy, 对于高度可疑有肺部疾病、尤其是病情重、发热或伴有流行病史怀疑新型冠状病毒感染孕妇, 建议行X射线、CT等胸部影像学检查, 以便准确地评估病情, 以免延误治疗[15]。

### 3.3. 对孕产妇循环系统的影响

分娩期是心脏负担最重的时期, 而发热使氧需求增加, 脉搏与体温线性相关, 当体温在 $37^{\circ}\text{C}$ 以上时, 体温每升高 $1^{\circ}\text{C}$ , 氧消耗会增加13%, 增加机体代谢、呼吸及循环负荷, 如果既有的心或肺功能不全加重, 可导致呼吸循环衰竭、母体血氧分压下降, 一旦经皮血氧饱和度低于95%将不能维持母体到胎儿的氧气充分扩散, 增加母胎不良妊娠结局[8]。

## 4. 产时发热对胎儿及新生儿的影响

### 4.1. 新生儿脓毒症、远期过敏性疾病

当由于感染因素导致母体发热时, 胎儿容易继发感染导致胎儿及新生儿感染甚至脓毒症, 严重者甚至死亡。明确产时发热的病因尤为重要, 在宫内感染存在时抗生素的在防治胎儿感染上起到关键作用[16]。产时发热病因复杂, 但产时发热对于预测和评估新生儿预后价值有限[17,18]。产时发热导致胎儿消耗增加, 持久的高消耗状态增加胎粪吸入、低apgar评分、酸中毒、新生儿复苏抢救风险[19,20]。

新生儿出生后应做好新生儿复苏抢救准备, 立即进行呼吸道清理, 尽量去除咽喉及气管的羊水、黏液和胎粪等, 行病原学筛查和药敏试验。建议收入新生儿监护病房进一步诊治, 严密监测新生儿心率、呼吸及灌注状态警惕早发型新生儿脓毒症。为了避免胎儿及新生儿感染临床工作中也出现了过度应用抗生素的现象。研究发现, 出生前的抗生素暴露及发热增加其过敏性疾病如哮喘、嗜酸性食管炎的发病率, 严重危害婴幼儿的身心健康[2,3]。临床工作中对于发热病因的甄别和准确诊断尤为重要, 避免胎儿不必要的抗生素暴露。

### 4.2. 围产期动脉缺血性中风、远期脑瘫风险增加

任何原因的产时发热都与新生儿脑损伤有关, 需要特别指出的是, 单纯母体发热而非宫内感染, 其子代发生脑瘫的风险也会升高, 产时发热增加胎儿期和新生儿期围产期动脉缺血性中风、新生儿脑瘫风险[21,22]。

N-乙酰半胱氨酸(NAC), 一种抗氧化剂和抗炎剂, 是一种食品和药物管理局(FDA)批准的药物, 可安全地用于对乙酰氨基酚中毒的孕妇, 动物实验研究表明其对围产期脑损伤具有实质性的神经保护作用[23]。最近, 研究对羊膜腔内感染即将分娩的女性随机接受NAC150mg/kg静脉负荷剂量(60min), 随后静脉滴注50mg/kg, 持续输注4小时, 随后100mg/kg静脉滴注16小时, 与安慰剂组相比, 暴露于NAC组的新生儿(n=33)出生时的状况明显改善, 更少的需要复苏, 暴露于NAC的新生儿较少出现两种或两种以上与早产相关的严重并发症, 对支气管肺发育不良具有最强的保护作用, NAC降低了组蛋白deacetylase-2的胎盘表达, 提示可能与表观遗传机制有关, 研究指出这些数据为更大规模的产时NAC研究提供了支持, 以减少早产相关的并发症[24]。

## 5. 母体发热的管理

为改善母儿预后，积极诊治病因的同时在母体发热时可以考虑静脉补液、降低室温、去除被子毛毯、使用退热药控制发热，可减轻由于发热导致的胎儿心动过速，从而降低由于胎儿心率异常而进行助产及剖宫产的可能性；同时改善由于发热所引起的母体循环负荷的增加避免原有呼吸及循环疾病进一步加重，对乙酰氨基酚是首选药物[1,25]。

产时发热较多的是非感染性的，分娩过程中发生感染的几率约为4%[26]，一前瞻队列研究分析了妊娠≥36周的孕妇，共有412例患者（6.8%）在妊娠≥36周的6057分娩中出现发热，其没有母体发生败血症的病例，产时发热的412例母体娩出的417例新生儿（5对双胞胎）中，只有1例（0.24%）发生早发性新生儿败血症，血培养大肠杆菌阳性。没有发热的5697例母亲分娩的新生儿（其中52对双胞胎）中发生早发性新生儿败血症4例（0.07%），这种差异不显著（ $P=0.3$ ）。由于产时发热并不总是感染性的，因此确定是否使用抗生素具有挑战性，应详细评估病史、查体、辅助检查等进行临床决策[18]。

## 6. 结论

综上所述，产时发热可对母胎及新生儿产生不利影响。一方面，发热使手术产几率增加，感染性发热增加产后出血、感染、脓毒血症风险；另一方面，发热也增加了胎儿相关围产期动脉缺血性中风、脑瘫风险，感染性发热可增加新生儿脓毒血症发病率。因此，在临床工作中，要重视产前检查与孕期保健，做好健康教育和用药指导，在疾病尚未发生时对准病因采取措施，也是预防、控制和消灭疾病的根本措施；同时对于疾病要早发现、早诊断、早治疗；在面对产时发热是应全面、详尽地评估，并积极处理发热，准确的甄别发热的病因并积极治疗，降低不良妊娠结局风险，要做好围产期母体及新生儿的抢救工作，同时也要避免非必要抗生素的应用防治由于抗生素暴露所导致的远期婴幼儿疾病的发生。NAC可能成为一个非常有前景的药物，需要更大规模的产时NAC应用研究来进一步证实其在早产儿并发症防治中的作用。

## 参考文献

- [1] Burgess A, Katz JE, Moretti M, Lakhi N. Risk Factors for Intrapartum Fever in Term Gestations and Associated Maternal and Neonatal Sequelae. *Gynecol Obstet Invest*. 2017. 82 (5): 508-516.
- [2] Jensen ET, Kuhl JT, Martin LJ, Rothenberg ME, Dellon ES. Prenatal, intrapartum, and postnatal factors are associated with pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018. 141 (1): 214-222.
- [3] Baron R, Taye M, der Vaart IB, et al. The relationship of prenatal antibiotic exposure and infant antibiotic administration with childhood allergies: a systematic review. *BMC Pediatr*. 2020. 20 (1): 312.
- [4] 李欣桐, 李彩娟, 张媛, 沈晓凤. 产间发热相关因素的研究进展. *医学综述*. 2021. 27 (17): 3439-3444.
- [5] Gluck O, Mizrahi Y, Ganer Herman H, Bar J, Kovo M, Weiner E. The correlation between the number of vaginal examinations during active labor and febrile morbidity, a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020. 20 (1): 246.
- [6] Seiler FA, Scavone BM, Shahul S, Arnolds DE. Maternal Fever Associated With Continuous Spinal Versus Epidural Labor Analgesia: A Single-Center Retrospective Study. *Anesth Analg*. 2022.
- [7] 梅洪梁, 谢菡, 张海霞, 葛卫红, 戴毅敏. 硬膜外分娩镇痛相关产时发热影响因素分析. *现代妇产科进展*. 2022. 31 (02): 81-85.
- [8] 肖喜荣, 李笑天. 妊娠期发热对妊娠结局的影响. *中华产科学急救电子杂志*. 2018. 7 (02): 104-107.
- [9] Wass CT, Lanier WL, Hofer RE, Scheithauer BW, Andrews AG. Temperature changes of  $\geq 1$  degree C alter functional neurologic outcome and histopathology in a canine model of complete cerebral ischemia. *Anesthesiology*. 1995. 83 (2): 325-35.
- [10] Pollock W, Rose L, Dennis CL. Pregnant and postpartum admissions to the intensive care unit: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2010. 36 (9): 1465-74.
- [11] 陈晓丹, 侯红瑛. 羊膜腔感染诊断与治疗. *中华产科学急救电子杂志*. 2020. 9 (04): 204-207.
- [12] Committee Opinion No. 712: Intrapartum Management of Intraamniotic Infection. *Obstet Gynecol*. 2017. 130 (2): e95-e101.
- [13] 中华医学会围产医学分会, 中华医学会妇产科学分会产科学组. 预防围产期B族链球菌病(中国)专家共识. *中华围产医学杂志*. 2021. 24 (08): 561-566.
- [14] 林洪丽, 谢华, 简桂花, 何娅妮, 陈香美. 中国女性尿路感染诊疗专家共识. *中华医学杂志*. 2017. 97 (36): 2827-2832.
- [15] 妊娠期应用辐射性影像学检查的专家建议. *中华围产医学杂志*. 2020 (03): 145-146-147-148-149.
- [16] 郑建琼, 陈海迎, 倪菲菲等. 产时抗生素预防对B族溶血性链球菌定植产妇产后新生儿结局影响研究. *中国实用妇科与产科杂志*. 2018. 34 (06): 675-679.
- [17] Gupta S, Forbes-Coe A, Rudd D, Kandasamy Y. Is peripartum maternal fever alone a reliable predictor of neonatal sepsis? A single-centre, retrospective cohort study. *J Paediatr Child Health*. 2021. 57 (9): 1420-1425.
- [18] Towers CV, Yates A, Zite N, Smith C, Chernicky L, Howard B. Incidence of fever in labor and risk of neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017. 216 (6): 596.e1-596.e5.
- [19] Oliveira C, Flôr-de-Lima F, Rocha G, Machado AP, Guimarães Pereira Areias M. Meconium aspiration syndrome: risk factors and predictors of severity. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019. 32 (9): 1492-1498.

- [20] Ge Y, Zhang C, Cai Y, Huang H. Adverse Maternal and Neonatal Outcomes in Women With Elevated Intrapartum Temperature Complicated by Histological Chorioamnionitis at Term: A Propensity-Score Matched Study. *Front Pediatr*. 2021. 9: 654596.
- [21] Li C, Miao JK, Xu Y, et al. Prenatal, perinatal and neonatal risk factors for perinatal arterial ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2017. 24 (8): 1006-1015.
- [22] Morton S, Kua J, Mullington CJ. Epidural analgesia, intrapartum hyperthermia, and neonatal brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2021. 126 (2): 500-515.
- [23] Sharabi H, Khatib N, Ginsberg Y, et al. Therapeutic N-Acetyl-Cysteine (Nac) Following Initiation of Maternal Inflammation Attenuates Long-Term Offspring Cerebral Injury, as Evident in Magnetic Resonance Imaging (MRI). *Neuroscience*. 2019. 403: 118-124.
- [24] Buhimschi CS, Bahtiyar MO, Zhao G, et al. Antenatal N-acetylcysteine to improve outcomes of premature infants with intra-amniotic infection and inflammation (Triple I): randomized clinical trial. *Pediatr Res*. 2021. 89 (1): 175-184.
- [25] Conde-Agudelo A, Romero R, Jung EJ, Garcia SÁJ. Management of clinical chorioamnionitis: an evidence-based approach. *Am J Obstet Gynecol*. 2020. 223 (6): 848-869.
- [26] Woodd SL, Montoya A, Barreix M, et al. Incidence of maternal peripartum infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2019. 16 (12): e1002984.