

先兆流产宫内感染不同风险人群应用抗菌药物的有效性研究[△]

赵路*,李军珂,马新秀,雷伟,李琳玉,田恽森,张梅[#](郑州市妇幼保健院药学部,郑州 450000)

中图分类号 R978.1

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2023)04-0431-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.04.010



摘要 目的:探讨先兆流产宫内感染不同风险人群应用抗菌药物对妊娠结局的影响。方法:采用回顾性调查方法,抽取2020年5月至2021年5月该院146例先兆流产患者病历,根据实验室指标和宫内感染高危因素分为两类人群,实验室指标升高无宫内感染高危因素者为Ⅰ类感染人群,实验室指标升高合并宫内感染高危因素者为Ⅱ类感染人群,再根据是否应用抗菌药物分为未用药组和用药组。通过对比本次住院时间、分娩孕周、延长孕周、母亲围生期感染率、新生儿存活率和感染率,判断抗菌药物对妊娠结局的影响。结果:Ⅰ类感染人群中,用药组患者的平均住院时间长于未用药组,差异有统计学意义($P<0.05$);用药组患者的分娩孕周、延长孕周长于未用药组,但差异无统计学意义($P>0.05$);用药组母亲围生期感染率、新生儿存活率以及新生儿感染率与未用药组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。Ⅱ类感染人群中,用药组患者的平均住院时间长于未用药组,差异有统计学意义($P<0.05$);用药组患者的分娩孕周、延长孕周短于未用药组,但差异无统计学意义($P>0.05$);用药组母亲围生期感染率、新生儿存活率以及新生儿感染率与未用药组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:抗菌药物对于先兆流产患者的应用价值是有限的,无论是否合并实验室指标水平升高或者宫内感染高危因素,应用抗菌药物都可能对改善妊娠结局无益。

关键词 先兆流产;宫内感染;不同风险;抗菌药物

Effectiveness of Antibiotics Applied on Different Risk Groups of Intrauterine Infection of Threatened Abortion[△]

ZHAO Lu, LI Junke, MA Xinxiu, LEI Wei, LI Linyu, TIAN Yimiao, ZHANG Mei (Dept. of Pharmacy, Women and Infants Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the effect of antibiotics on pregnancy outcomes in different risk groups of intrauterine infection of threatened abortion. **METHODS:** Using a retrospective survey, 146 cases of threatened abortion from May 2020 to May 2021 were extracted from hospital records and divided into 2 groups according to laboratory indicators and high risk factors of intrauterine infection, those with elevated laboratory indicators and no high risk factors of intrauterine infection were set as class I infected, those with elevated laboratory indices and high risk factors of intrauterine infection were set as class II infected, and then they were divided into non-medication group and medication group according to whether antibiotics were applied or not. The effects of antibiotics on pregnancy outcomes were estimated by comparing the length of stay, gestational weeks of delivery, prolonged gestational weeks, perinatal infection rate, neonatal survival rate and infection rate. **RESULTS:** Among class I infected, the mean length of stay was longer in the medication group than that in the non-medication group, with statistically significant difference ($P<0.05$); the gestational weeks of delivery and prolonged gestational weeks were longer in the medication group than those in the non-medication group, but the difference was not statistically significant ($P>0.05$); there was no statistically significant difference in the perinatal infection rate, neonatal survival rate and neonatal infection rate between the medication group and the non-medication group ($P>0.05$). Among class II infected, the mean length of stay was longer in the medication group than that in the non-medication group, with statistically significant difference ($P<0.05$); the gestational weeks of delivery and prolonged gestational weeks were shorter in the medication group than those in the non-medication group, but the difference was not statistically significant ($P>0.05$); there was no statistically significant difference in the perinatal infection rate, neonatal survival rate and neonatal infection rate between the medication group and the non-medication group ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** The application value of antibiotics for patients with threatened abortion is limited, which may not be beneficial in improving pregnancy outcomes, regardless of the combination of elevated laboratory indicators or high-risk factors of intrauterine infection.

KEYWORDS Threatened abortion; Intrauterine infection; Different risk group; Antibiotics

[△] 基金项目:河南省医学科技攻关计划联合共建项目(No. LHGJ20200740)

* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:zhaolu1202@163.com

[#] 通信作者:副主任药师。研究方向:临床药学及医院管理。E-mail:447105332@qq.com

先兆流产的原因有很多,其中母体感染因素在晚期先兆流产中具有十分重要的地位。研究结果显示,对于早产患者尤其是孕周<32周的早产患者,感染、炎症被认为与宫缩关系密切,约占自发性早产的25%~40%,占晚期流产的10%~25%^[1-2]。而临床绒毛膜羊膜炎者仅约占宫内感染患者的12.5%,其余大部分表现为亚临床感染,仅凭临床表现难以识别^[3];一旦出现明显的临床感染表现,导致死胎、早产和新生儿败血症等不良结局的发生往往不可避免。多项实验室指标、感染高危因素与先兆流产宫内感染有一定关系,但鲜有研究报道如何干预该类患者。本研究将母体血清降钙素原(PCT)、白细胞介素6(IL-6)、C反应蛋白(CRP)和血常规白细胞计数(WBC)等实验室指标与宫内感染高危因素相结合,划分不同感染风险人群,探讨应用抗菌药物是否可以改善不同感染风险的先兆流产患者的妊娠结局,为先兆流产患者的抗感染治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究通过我院伦理委员会批准(批件编号:ZZFY-LL-

2020021)。根据《妇产科学》(第9版)^[4]中先兆流产诊断标准,将2020年5月至2021年5月我院收治的年龄20~40岁、胎膜完整的先兆流产患者设为初筛人群。排除有明确临床感染指征、生殖器结构异常、全身性疾病、近期有外伤及其他外界因素造成的先兆流产者。共纳入符合标准的先兆流产患者146例。

实验室相关感染指标升高:PCT>0.05 ng/mL;IL-6>7 pg/mL;CRP>10 mg/L;WBC>13×10⁹/L。母体危险因素:本次妊娠生殖道微生物菌群异常、携带B族溶血性链球菌、产前侵入性诊断操作、减胎术、受孕前后感染疾病史、受孕前6个月内感染疾病史、既往有宫内感染或产褥感染史、异位妊娠史、6个月内盆腔或腹腔手术史。根据实验室相关感染指标和母体危险因素将患者分为两类人群,实验室指标升高无宫内感染高危因素者为Ⅰ类感染人群,实验室指标升高合并宫内感染高危因素者为Ⅱ类感染人群;再根据是否应用抗菌药物,分为未用药组和用药组。其他药物如保胎药、止血药由医师根据患者病情决定是否应用,各组之间无差异。各组患者一般资料相似,具有可比性,见表1。

表 1 基线资料
Tab 1 Baseline information

项目	Ⅰ类感染人群			Ⅱ类感染人群		
	用药组	未用药组	<i>P</i>	用药组	未用药组	<i>P</i>
病例数	26	66		29	25	
年龄/($\bar{x}\pm s$,岁)	31.42±3.29	30.03±4.21	0.130	30.52±3.99	30.52±3.54	0.262
入院孕周/($\bar{x}\pm s$,d)	142.69±29.13	140.12±27.34	0.958	142.92±30.77	144.35±27.39	0.690
孕次/($\bar{x}\pm s$,次)	2.81±1.53	2.53±1.43	0.121	2.51±1.21	2.39±1.30	0.112
体重指数/($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	24.5±3.0	23.2±2.6	0.230	24.5±2.4	24.2±2.8	0.341
WBC/($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)	14.36±2.26	14.56±1.76	0.787	14.82±0.98	14.51±1.85	0.135
中性粒细胞百分比(NEUT%)/($\bar{x}\pm s$,%)	83.66±6.50	81.93±5.71	0.353	84.43±4.76	83.09±6.14	0.523
CRP/($\bar{x}\pm s$,mg/L)	30.21±23.04	34.75±20.38	0.431	31.84±26.13	34.82±18.72	0.311
PCT/($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	0.10±0.05	0.15±0.15	0.191	0.11±0.08	0.14±0.06	0.080
IL-6/($\bar{x}\pm s$,pg/mL)	4.69±2.29	3.99±2.20	0.380	4.23±1.87	5.43±4.24	0.734

1.2 方法

实验室相关感染指标升高时,用药组患者给予头孢西丁钠联合红霉素3~5 d,未用药组给予观察,每48~72 h抽取静脉血复查IL-6等指标水平。

1.3 观察指标

患者的住院时间、分娩孕周、延长孕周时间、母亲围产期感染情况、新生儿存活率及感染率。

1.4 统计学方法

采用SPSS 20.0统计学软件进行分析,计量资料如平均住院时间采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用*t*检验进行比较;计数资料如母亲

围生期感染率以率(%)表示,采用 χ^2 检验进行比较;*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Ⅰ类感染人群是否应用抗菌药物的妊娠结局比较

Ⅰ类感染人群中,用药组患者的平均住院时间长于未用药组,差异有统计学意义(*P*<0.05);用药组患者的分娩孕周和延长孕周的时间长于未用药组,但差异无统计学意义(*P*>0.05);用药组母亲围生期感染率、新生儿感染率均略高于未用药组,新生儿存活率略低于未用药组,但差异无统计学意义(*P*>0.05),见表2。

表 2 抗菌药物对Ⅰ类感染人群(先兆流产患者)妊娠结局的影响

Tab 2 Effect of antibiotics on pregnancy outcome in Class I infected patients with threatened abortion

组别	平均住院时间/($\bar{x}\pm s$,d)	分娩孕周/($\bar{x}\pm s$,d)	延长孕周/($\bar{x}\pm s$,d)	母亲围生期感染率/例(%)	新生儿存活/例(%)	新生儿感染/例(%)
用药组(<i>n</i> =26)	10.52±6.43	256.52±38.22	113.83±41.20	7(26.92)	23(88.46)	5(19.23)
未用药组(<i>n</i> =66)	6.20±6.01	248.96±36.88	108.84±40.17	16(24.24)	63(95.45)	12(18.18)
<i>P</i>	0.000	0.135	0.828	0.606	0.346	1.000

2.2 Ⅱ类感染人群是否应用抗菌药物的妊娠结局比较

Ⅱ类感染人群中,用药组患者的平均住院时间长于未用药组,差异有统计学意义(*P*<0.05);用药组患者的分娩孕周和延长孕周时间短于未用药组,但差异无统计学意义(*P*>0.05);用

药组母亲围生期感染率、新生儿存活率以及新生儿感染率均低于未用药组,但差异无统计学意义(*P*>0.05),见表3。

3 讨论

本研究提出IL-6、PCT等感染相关指标与宫内感染高危

表 3 抗菌药物对Ⅱ类感染人群(先兆流产患者)妊娠结局的影响

Tab 3 Effect of antibiotics on pregnancy outcome in Class II infected patients with threatened abortion

组别	平均住院时间/($\bar{x}\pm s$,d)	分娩孕周/($\bar{x}\pm s$,d)	延长孕周/($\bar{x}\pm s$,d)	母亲围生期感染/例(%)	新生儿存活/例(%)	新生儿感染/例(%)
用药组($n=29$)	14.15 $\pm$ 10.31	231.04 $\pm$ 55.14	88.12 $\pm$ 60.30	7(24.14)	21(72.41)	5(17.24)
未用药组($n=25$)	8.02 $\pm$ 7.00	251.86 $\pm$ 34.35	107.52 $\pm$ 46.62	8(32.00)	23(92.00)	6(24.00)
P	<0.001	0.250	0.176	0.520	0.135	0.539

因素相结合的方法,识别亚临床宫内感染;以及抗菌药物应用的结局和新生儿结局的关系,为加强孕产妇抗菌药物临床应用,提供科学化、规范化、专业化和精细化管理提供参考。

3.1 实验室指标在预测晚期先兆流产和感染关系中的作用

目前,许多炎症相关感染指标均被用于监测及预防晚期先兆流产。有研究结果显示,孕妇存在宫内感染时,细菌内毒素可刺激胎膜的炎症细胞,诱导 PCT、肿瘤坏死因子和白细胞介素等多种细胞因子及炎症介质的释放^[5]。健康人血清中 PCT 水平极低,几乎检测不到;在非细菌感染疾病中,PCT 浓度也相对较低;当有全身炎症反应或严重细菌感染时,PCT 快速大量合成;宫内感染时,PCT 最早在血中出现,2 h 即可检测到,6 h 急剧升高,8~24 h 维持高水平,且相对于其他炎症指标,宫内感染时 PCT 浓度升高更为明显(>10 mg/L)^[6]。IL-6 在组织损伤或感染时合成增加,参与急性期炎症病理反应。研究结果显示,IL-6 在诊断宫内感染时有较好的特异性和敏感性^[7]。但单一指标对宫内感染的监测价值有限,临床上常需要联合多项指标进行综合评估^[8]。程丽历等^[9]分析了 PCT、CRP 和 IL-6 辅助诊断未足月胎膜早破合并亚临床绒毛膜羊膜炎的价值,发现 2 项指标联合优于单一指标,而三者联合诊断价值更高。基于此,本研究定义实验室相关感染指标为:PCT>0.05 ng/mL;IL-6>7 pg/mL;CRP>10 mg/L;WBC>13 $\times$ 10⁹/L;纳入的先兆流产患者的感染指标至少 2 项异常。

3.2 高危因素在预测晚期先兆流产和感染关系中的作用

妇女在妊娠期间,体内雌激素浓度高,阴道微生态平衡遭到破坏,导致菌群失调而继发下生殖道感染,细菌等微生物顺着宫颈管黏膜上行,感染子宫,导致流产或早产的发生。因此,结合时春艳等^[10]提出的羊膜腔感染的高危因素,本研究定义本次妊娠生殖道微生物菌群异常^[11]、携带 B 族溶血性链球菌^[12]、产前侵入性诊断操作^[13]、减胎术^[14]、受孕前后感染疾病史、受孕前 6 个月内感染疾病史、既往有宫内感染或产褥感染史、异位妊娠史及 6 个月内盆腔或腹腔手术史^[15]为患者感染的高危因素。本研究纳入的风险人群中,较为常见的高危因素为宫颈分泌物支原体培养阳性、B 族溶血性链球菌培养阳性和孕期行宫颈环扎手术。

3.3 抗菌药物干预不同感染风险的先兆流产患者的有效性

胎膜完整的孕妇无需预防性使用抗菌药物,只有胎膜早破或 B 族链球菌感染合并先兆早产时才推荐使用抗菌药物。先兆流产患者合并实验室指标异常和临床高危因素时,是否应用抗菌药物预防感染存在较大的争议,不同的诊疗中心往往有不同的诊疗观点,给抗菌药物的合理应用和规范管理带来了一定的困扰。

本研究中发现,感染指标异常的Ⅰ类感染人群以及感染指

标异常且合并高危因素的Ⅱ类感染人群应用抗菌药物后,母体和新生儿的结局均没有改善,因此认为,抗菌药物对于先兆流产患者的应用价值是有限的,无论是否合并单一实验室指标水平升高或者宫内感染高危因素,应用抗菌药物都可能对改善妊娠结局无益。目前,越来越多的证据表明,导致不良结局的不一定是早产本身,而是宫内炎症在引发早产之前损害胎儿^[16]。炎症由多种途径引起,感染只是其中之一,这种复杂性使得抗菌药物在治疗潜在的宫内感染时无法奏效,导致保胎失败,最终引起早产。

此前有与本研究观点一致的研究:Kenyon 等^[17]通过一项大规模随机对照研究,发现胎膜完整的先兆流产/早产孕妇应用抗菌药物并没有很好地改善母儿结局;陈琳等^[18]的研究结果表明,感染指标正常(WBC<12 $\times$ 10⁹/L,NEUT%<82%,CRP<10 mg/L)的先兆流产患者不需要使用抗菌药物,但其中 1 项感染指标异常时是否需要使用抗菌药物,该研究未进行相关报道。

Lamont 等^[19]认为,在妊娠 22 周前,对于患有阴道炎的孕妇,给予对症治疗可以明显改善妊娠结局,降低早产率,但该研究对于是否需要联合应用广谱抗菌药物未进行相关报道;OU 等^[20]研究了抗菌药物对 23 例早期先兆流产合并有自然流产史患者的作用,结果显示,22 例患者足月分娩,结论是早期使用阿莫西林+红霉素(轻度腹痛患者)或阿莫西林+克林霉素(重度腹痛患者)对先兆流产患者有较好的临床结局,该研究病例数较少且未设置对照组,不能排除未用药组也有良好的妊娠结局。

综上所述,抗菌药物对于先兆流产患者的应用价值是有限的,无论是否合并实验室指标水平升高或者宫内感染高危因素,应用抗菌药物可能都对改善妊娠结局无益。抗菌药物是一把“双刃剑”,无论是预防还是治疗,都应该有明确的指征,无指征的用药往往弊大于利。

参考文献

- [1] 杨海媛,廖小萍,胡美霞. 预防早产亚临床感染对妊娠结局影响的研究[J]. 中国现代医生, 2015, 53(8): 15-18.
- [2] 钟韵,柴利强. 孕 24~28 周晚期先兆流产的研究进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2018, 37(5): 422-425, 434.
- [3] 杜楚颖,张建平. 宫内感染早期诊断[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2014, 30(6): 418-421.
- [4] 谢幸,孔北华,段涛. 妇产科学[M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社, 2018: 154-155.
- [5] 王红英,李漪,胡芳. 妊娠期生殖道感染对妊娠结局影响的临床研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(18): 4438-4440.
- [6] 刘尊杰,邹丽颖. 宫内感染的预测诊断研究进展[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(12): 1238-1241.

(下转第 437 页)