

# 妊娠期李斯特菌病 2 例报告并文献复习

张新娇, 麻莉\*

作者单位: 100088 北京, 火箭军特色医学中心妇儿科

作者简介: 张新娇, 毕业于首都医科大学, 本科, 医师, 主要研究方向为围产医学

\* 通信作者, E-mail: lmhmm521@yeah.net

【关键词】 妊娠; 单核细胞增生李斯特菌; 不良妊娠结局

【中图分类号】R 714.2      【文献标志码】B      【文章编号】1674-4020(2021)08-090-3

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2021.08.24

单核细胞增生李斯特菌(*listeria monocytogenes*, LM) 是革兰氏阳性菌, 属厚壁菌门, 由英国南非裔科学家穆里 在病死的兔子体内首次发现, 国际上公认的李斯特菌共有 十个菌株: LM、绵羊李斯特菌、英诺克李斯特菌、威尔斯李 斯特菌、西尔李斯特菌、格氏李斯特菌、默氏李斯特菌、 *L. rocourtiae*、*L. fleischmannii*、*L. weihenstephanensis*。其中 LM 是唯一能引起人类疾病的, 它的易感人群为新生儿、 孕妇、老年人和免疫功能缺陷者, 特别是妊娠期妇女, 因 其可通过胎盘屏障, 故可导致宫内感染继发流产、早产、 死产和新生儿败血症等严重并发症, 且被感染的胎儿和 新生儿预后极差, 病死率高, 临床上统称为李斯特菌病。

现将 2014 年至 2020 年本单位收治的 2 例妊娠期 LM 感染病例报道如下。

## 1 临床资料

### 1.1 病例 1

患者翟某某, 女, 34 岁, G<sub>2</sub>P<sub>0</sub>, 孕 33<sup>+1</sup> 周, 因发热 2 d, 腹痛 9 h 于 2020 年 2 月 17 日 8:45 急诊就诊。孕 11<sup>+</sup> 周 于火箭军特色医学中心建档, 孕 12<sup>+</sup> 周 B 超测颈项透明 层(nuchal translucency, NT) 1.4 mm, 行无创 DNA 均为低 风险, 孕 21 周感胎动, 孕 24 周口服葡萄糖耐量实验: 4.93-8.96-8.82 mmol/L, 诊断“妊娠期糖尿病”, 门诊饮 食、运动控制血糖, 监测血糖正常范围, 尿酮体均阴性, 孕中期及孕晚期 B 超排畸均未见明显异常, 胎儿大小符 合孕周。2 d 前无诱因出现发热, 体温最高达 38.5℃, 伴 有肌肉酸痛, 无呼吸系统、消化系统症状, 无寒战, 自行 物理降温, 未降至正常。既往: 2013 年行右侧乳腺纤维 瘤切除术; 2018 年行腹腔镜下双侧巧囊剥除术 + 子宫肌 瘤摘除术(浆膜下带蒂肌瘤) + 宫腔镜检查术。否认食

物、药物过敏史。2017 年药物流产一次。否认家族遗传 病及传染病史。入院查体: 体温 38.3℃, 脉搏 78 次/min, 血压 132/80 mmHg, 腹部膨隆, 可及规律宫缩, 2~3 min 一 次, 每次持续 40 s 左右, 胎心率 160 次/min。9:50 自然 破水, 10:45 自然分娩一早产男活婴, 体重 1 985 g, 新生 儿阿氏评分均 10 分, 转儿科, 胎盘娩出后留取胎盘子 面、母面、新生儿耳廓分泌物送培养, 同时进一步完善相 关化验检查。产后给予抗炎对症治疗, 产后第 1 天体温 降至 36℃, 产后第 2 天胎盘病理回报: 晚期成熟胎盘, 胎 膜轻度水肿, 胎盘绒毛毛细血管增生、扩张、淤血, 局部 退行性变, 绒毛周围局部少许淋巴细胞浸润。产后第 3 天胎盘子面、母面及血培养结果回报均为 LM。追问病 史, 患者发热前曾食用冰箱冷藏未加热的酱牛肉及蔬菜 沙拉。根据药敏结果调整抗生素, 产后第 9 天复查血常 规、C 反应蛋白(C-reaction protein, CRP) 及降钙素原均 降至正常, 生命体征平稳, 当日出院。出院主要诊断: 1. 妊娠期李斯特菌病; 2. G<sub>2</sub>P<sub>1</sub> 33<sup>+1</sup> 周 ROA 自然分娩; 3. 妊娠期糖尿病; 4. 脓毒血症; 5. 早产; 6. 早产儿。

### 1.2 病例 2

患者周某某, 女, 27 岁, G<sub>1</sub>P<sub>0</sub>, 孕 37<sup>+5</sup> 周, 因发热 2 d, 胎动消失半天于 2014 年 10 月 17 日 15:00 入院。孕 14<sup>+</sup> 周我院建档, B 超测 NT 0.16 cm, 孕 16 周唐筛均为 低风险, 孕 21 周感胎动, 孕 24 周口服葡萄糖耐量实验 正常, 孕中期及孕晚期 B 超排畸未见明显异常。孕 29 周出现发热一次, 体温最高达 38℃, 诊断“胃肠炎”, 给 予抗炎、补液对症处理后治愈。2 d 前自诉着凉后出现 头痛、咽痛, 伴寒战、发热, 体温最高达 40℃, 未就诊, 自 行物理降温治疗, 效果不显著。既往: 体健。否认食物、 药物过敏史。否认家族遗传病及传染病史。入院查体:

体温 38.7℃, 脉搏 96 次/min, 呼吸 20 次/min, 血压 100/60 mmHg, 双侧扁桃体 I° 肿大, 有黄色脓苔附着, 双肺呼吸音清。腹膨隆, 可及宫缩, 宫缩 4~5 min 一次, 每次持续 20 s 左右, 未闻及胎心音。超声检查提示: 胎死宫内。入院后完善检查, 给予抗炎、补液等支持对症治疗, 入院第 2 天因宫缩欠佳给予催产素点滴引产, 后自娩一死男婴, 胎盘娩出后留取胎盘子面、母面、死胎耳廓分泌物送培养。产后第 1 天体温降至 36℃, 产后第 2 天口咽部分泌物培养回报: 有草绿色链球菌和卡他球菌生长, 有白色念球菌生长。产后第 4 天血培养: LM; 胎盘子面及母面分泌物培养: LM; 复查血常规及 CRP 均降至正常范围, 产后第 6 天出院。追问病史: 患者入院前 2 周有不洁饮食史(冰箱冷藏熟食未加热即食)。出院诊断: 1. 胎死宫内; 2. 妊娠期李斯特菌病; 3. G<sub>1</sub>P<sub>1</sub>37<sup>+</sup>5 周 LOA 自然分娩; 4. 上呼吸道感染(急性化脓性扁桃体炎); 5. 脐带绕颈(1 周)。

## 2 讨论

### 2.1 单核细胞增生李斯特菌的特点

LM 是革兰氏阳性、细胞内需氧和兼性厌氧菌, 广泛存在于自然界中, 它也能在冰箱冷藏室内长时间生长繁殖, 是一种重要的食源性病原体, 人主要通过食用软奶酪、未充分加热的生肉及海产品、未再次加热的熟肉制品、鲜牛奶、巴氏消毒奶、生蔬菜、冰激凌、凉拌菜沙拉等而感染, 约占 85%~90% 的病例是由被污染的食品引起的<sup>[1]</sup>。

全世界报告的李斯特菌病的年发病率是每 100 万人中 1~10 例<sup>[2]</sup>, 它在健康受试者中引起轻度胃肠炎, 但对老年人、孕妇、新生儿及免疫功能低下的宿主可造成威胁生命的侵袭性感染。有报道, 19 例妊娠期感染李斯特菌的孕妇中, 流产、胎死宫内、娩出后即死亡等不良妊娠结局 17 例<sup>[3]</sup>, 但孕产妇死亡很少, 一项研究报告中指出, 感染李斯特菌病孕产妇在产后 100% 恢复了健康, 其中包括 10 例未接受抗菌药物治疗的妇女<sup>[4]</sup>。

### 2.2 单核细胞增生李斯特菌感染对妊娠期妇女的影响

妊娠期妇女在怀孕期间免疫力下降, 当食用受污染的食物时, 更容易患李斯特菌病, 与未怀孕的女性相比, 其罹患李斯特菌病的风险增加了 16~18 倍<sup>[5]</sup>。孕妇感染 LM 后通过胎盘感染胎儿或新生儿, 引起流产、早产、绒毛膜羊膜炎、胎死宫内、新生儿败血症、感染、脑膜炎、甚至死亡, 栖居于阴道、子宫颈的该菌也可引起感染, 感染最初表现为流感样症状, 如发热、头痛、肌肉痛、腰酸、全身乏力和先兆早产症状, 其中发热是最常见的体征, 出现在该人群的 70% 以上, 且炎性标志物水平(如白细胞和 CRP)均明显升高<sup>[2]</sup>。Wang 等<sup>[6]</sup>发现, 在 16 例产妇李斯特菌病患者中, 所有患者在 2 周内出现急性症状, 最常见的临床表现是发烧(93.8%), 白细胞增多(78.6%), 绒毛膜羊膜炎(77.8%), 胃肠道症状

(37.5%) 和胎动减少(31.3%) 的报道。妊娠相关李斯特菌病胃肠道炎症症状相对罕见, 可能是由于与非怀孕人群相比, 怀孕人群的潜伏期明显更长(分别为 5~6 周和 2~3 周)。因此, 有关食物史的询问应考虑这一时间范围。Filipello 等<sup>[7]</sup>在 2005 年至 2014 年期间描述了 610 例李斯特菌病病例, 其中 40 例(6.6%) 与妊娠有关。北京协和医院于 2007 年 3 月至 2014 年 12 月监测到 16 例合并 LM 感染的孕产妇, 其中 1 例(6.25%) 治疗好转后继续妊娠至足月, 8 例(50%) 发生胎死宫内, 7 例(43.75%) 发生新生儿败血症<sup>[6]</sup>。对高危人群, 特别是孕期营养安全意识、以及对李斯特菌病的认识至关重要。本篇文章中病例 1 和 2 均有食用冰箱未加热食物病史, 均伴有产前发热, 血培养及分泌物培养均提示 LM 感染, 经积极抗炎对症处理后体温降至正常, 复测血培养均为阴性。病例 1 母儿结局良好, 均正常出院, 病例 2 胎死宫内, 产妇经积极抗炎对症治疗后恢复良好, 也如期出院。

### 2.3 单核细胞增生李斯特菌感染对胎儿及新生儿的影响

李斯特菌病是一种罕见的疾病, 具有致命的胎儿和新生儿后遗症, 病死率为 20%~30%<sup>[2]</sup>。妊娠早、中期感染可导致流产、死胎, 妊娠晚期则导致胎儿及新生儿发生感染, 出现胎心率减慢、胎动减少、胎死宫内、胎粪污染、新生儿出血性皮疹、脑膜炎、窒息、败血症甚至死亡<sup>[8]</sup>。胎儿在宫内受细菌感染的途径有 3 种: 上行性羊水感染、上行性胎盘-胎儿感染和血行性胎盘-胎儿感染, LM 造成胎儿感染的主要途径可能是血行性胎盘-胎儿感染<sup>[9]</sup>。新生儿李斯特菌病, 活产儿的致死率达到 3%~5%, 30% 围产儿预后不良, 其中早产儿发病率和严重程度均高于足月儿, 胎龄越小、体质量越低以及临床表现越重, 预后越差。在一项针对 222 例孕妇李斯特菌病的研究中发现, 约 20% 发生死胎或自然流产<sup>[10]</sup>。同样, 在对 107 例患有李斯特菌病的孕妇进行的另一项前瞻性研究中发现, 死胎或流产 26 例(24%), 早产 48 例(45%), 足月分娩时出现异常 22 例(20%), 迟发性新生儿李斯特菌病 6 例(6%), 分娩正常儿 5 例(5%)<sup>[11]</sup>。有报道的新生儿早发性李斯特菌病病例中最常见的临床表现为肺炎、呼吸窘迫(61%) 和发烧(48%), 其他表现出的症状包括神经系统症状(24%), 皮疹(20%)<sup>[12]</sup>。有一项研究确实表明存在特征性皮疹(严重感染病例中, 斑丘疹或丘疹状皮疹伴不规则的玫瑰色或脓疱疹, 或在红斑基底上直径升高 1~2 mm 的浅色斑块), 可能有助于早期诊断<sup>[13]</sup>。如孕妇食用了受污染的食物, 可通过胎盘感染胎儿, 早期感染可导致流产、死胎及早产, 晚期感染可出现胎心率减慢、胎动减少、粪染及新生儿窒息等。也有 1 例病例报告确定了李斯特菌病胎儿伴有轻度腹水以及肠管扩张和增强回声, 当结合临床表现考虑时, 这些用于肠炎症的超声检查标记物可能是急性胎儿感染的早期指标。因此, 妊娠期早期识别、早期正确

治疗是降低新生儿李斯特菌病的重要环节。

## 2.4 妊娠相关李斯特菌病的诊断和处理

妊娠期女性出现发热、腹泻、腹痛等符合李斯特菌病的临床表现并且至少满足下述情况之一即可诊断为李斯特菌病:①从无菌部位采集的临床标本中培养分离出 LM,如血培养、脑脊液培养、羊水穿刺培养;②从妊娠相关产物如宫腔拭子、胎盘拭子采集标本中培养出 LM,同时胎盘病理改变符合急性绒毛膜羊膜炎;③新生儿出生后即出现急性李斯特菌败血症<sup>[14]</sup>。上述病例中,除了产妇的临床表现外,血培养及分泌物培养均符合李斯特菌病的诊断。但是孕妇中李斯特菌病的诊断特别困难,因为多达 30% 的感染母亲没有症状,并且通常表现为轻度的发热性疾病,流感样症状或肌肉痛,偶发于非特异性胃肠道症状。诊断母胎李斯特菌病的标准是胎盘培养。当妊娠期妇女发热时,无论伴有何种症状,都需要进行血培养并同时使用静脉内抗生素治疗,且及早的宫内治疗对新生儿预后有很大影响,可以改善新生儿的分娩结局<sup>[13]</sup>。LM 细胞膜上存在至少 5 种青霉素结合蛋白,可与阿莫西林结合而不能与头孢类抗菌药物结合,因此对头孢类抗菌药物天然耐药<sup>[15]</sup>。北京妇产医院于 2006~2009 年 LM 感染菌株药敏试验显示青霉素、氨苄西林、亚胺培南、万古霉素、红霉素、复方新诺明、环丙沙星、庆大霉素均 100% 敏感<sup>[16]</sup>。妊娠期李斯特菌病患者,治疗首选氨苄西林、青霉素、阿莫西林治疗,建议为每天 3~12 g 氨苄青霉素,持续 7~28 天,或直到分娩为止;氨苄西林为每天 6 g,在急性情况下,一些专家建议在发热时使用 12 g/d 的氨苄西林,然后每天 3 次,每次 1 g 阿莫西林 14~21 天。如青霉素过敏可使用甲氧苄啶/磺胺甲恶唑(每天 200~300 mg),青霉素、磺胺均过敏可选用美罗培南。美国妇产科医师学会和疾病控制与预防中心建议采用大剂量治疗(至少发热的患者),静脉注射氨苄青霉素至少 14 天(如果患者对青霉素过敏,则给予甲氧苄啶与磺胺甲恶唑治疗)<sup>[5]</sup>。与良性母体病相反,与妊娠相关的李斯特菌病对胎儿的影响可能很大。因此,对于怀孕发热的女性,应考虑对母体李斯特菌病进行评估,并及早开始治疗<sup>[17]</sup>。

## 3 总结

在临床工作中,产科医生及营养门诊应加强妊娠期妇女饮食安全的教育,在实际工作中,我们可以将 LM 感染高风险食物及预防方法加入到孕期营养知识讲课当中,告知应尽量避免吃生鱼肉、海产品、冷藏蔬菜、乳酪制品;熟食在室温下不得存放 2 h 以上;所有熟食和易腐烂的食物应及时冷藏(最好在 5℃ 以下);冰箱存放的食品在食用前应充分加热,温度必须达到 70℃,持续 5 min 以上等。平时还要注意个人卫生,养成良好的卫生习惯,多饮水,避免疲劳,提高自身免疫力。对于孕期有不

洁饮食史,且出现发热、头痛、肌肉痛、腹痛、腹泻等症状,应及时就医,警惕 LM 感染可能,做到早诊断、早治疗,改善母儿预后,降低围产儿死亡率。

## 【参考文献】

- [1] 食品检验培训教材编写组. 食品生物污染控制与检验 [M]. 中国计量出版社,2001:107-111.
- [2] Fouks Y, Amit S, Many A, et al. Listeriosis in pregnancy: under-diagnosis despite over-treatment [J]. Journal of Perinatology, 2018, 38(1):26-30.
- [3] 旷凌寒,龚云辉,苏敏,等. 妊娠期李斯特菌病 19 例临床分析 [J]. 中华妇产科杂志,2017,52(10):657-661.
- [4] Elinav H, Hershko-Klement A, Solt I, et al. Pregnancy-associated listeriosis: many beliefs, few facts [J]. Lancet Infect Dis, 2015, 15(10):1128-1130.
- [5] Craig AM, Dotters-Katz S, Kuller JA, et al. Listeriosis in pregnancy: A review [J]. Obstetrical & Gynecological Survey, 2019, 74(6):362-368.
- [6] Wang P, Chen Y, Wang H, et al. A clinical analysis of 16 patients with maternal listeriosis [J]. Zhong hua Nei Ke Za Zhi, 2015, 54(9):763-767.
- [7] Filipello V, Amato E, Gori M, et al. Epidemiology and molecular typing of pregnancy-associated listeriosis cases in Lombardy, Italy, over a 10-year period (2005-2014) [J]. Infect Dis Obstet Gynecol, 2017, (2017):6479121.
- [8] Hasbun J, Sepulveda-Martinez A, Haye MT, et al. Chorioamnionitis caused by *Listeria monocytogenes*: a case report of ultrasound features of fetal infection [J]. Fetal Diagn Ther, 2013, 33(4):268-271.
- [9] 周颖,赵杨玉,魏瑗,等. 妊娠合并李斯特菌感染母婴结局探讨 [J]. 现代妇产科进展, 2008, 17(12):881-883.
- [10] Girard D, Leclercq A, Laurent E, et al. Pregnancy-related listeriosis in France, 1984 to 2011, with a focus on 606 cases from 1999 to 2011 [J]. Euro Surveill, 2014, 19(38):20909.
- [11] Charlier C, Perrodeau É, Leclercq A, et al. Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study [J]. Lancet Infect Dis, 2017, 17(5):510-519.
- [12] Awofisayo A, Amar C, Ruggles R. Pregnancy-associated listeriosis in England and Wales [J]. Epidemiol Infect, 2015, 143(2):249-256.
- [13] Mylonakis E, Paliou M, Hohmann EL, et al. Listeriosis during pregnancy: a case series and review of 222 cases [J]. Medicine (Baltimore), 2002, 81(4):260-269.
- [14] 李春云,刘瑞霞,阴赓宏. 妊娠合并单核细胞增生性李斯特菌感染的诊治分析 [J]. 中国医刊, 2019, 54(4):361-363.
- [15] 周文莉,朱敏丽,严超英,等. 新生儿单核细胞增多性李斯特菌感染 7 例 [J]. 中国当代儿科杂志, 2010, 12(2):154-155.
- [16] 王文娟,刘晶,赵金辉. 感染产单核李斯特菌的孕妇临床特点及药敏分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2010, 25(6):131-132.
- [17] Madjunkov M, Chaudhry S, Ito S. Listeriosis during pregnancy [J]. Arch Gynecol Obstet, 2017, 296(2):143-152.

(收稿日期:2020-10-16 编辑:伍励)