

重视妊娠合并感染性疾病

石一复

作者单位:310006 浙江 杭州,浙江大学医学院附属妇产科医院

作者简介:石一复,主任医师、博士生导师,曾任浙江大学医学院附属妇产科医院院长 14 年,现任国内 10 余家杂志顾问、名誉主编、副主编、常务编委,《中华医学百科全书》学术委员会委员,国内著名妇产科学专家、学者

【关键词】妊娠;感染性疾病;SARS-CoV;TORCH

【中图分类号】R 714.25 【文献标志码】A

【文章编号】1674-4020(2024)11-003-03

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2024.11.01

妇产科感染性疾病是临床的常见病和多发病。感染性疾病合并妊娠,影响妊娠结局,对胎儿及新生儿的生长发育、产后生殖健康等均会有不同程度的影响。近年来,致病微生物的种类与早年相比已发生很大变化,特别是细菌微生物学的崛起,逐步明确了病原体与宿主间的相互作用,不仅有利于确定病原体的独立相关基因和功能,且有助于阐明宿主免疫应答及其调节机制等,这为妇产科感染性疾病的诊治和预后等临床实践提供了新的理论基础。

妇产科感染性疾病的微生物学涉及甚多,现将妇产科医生和妇幼工作者尤需了解的临床常见妊娠合并感染性疾病等相关问题概述如下:

1 妇产科感染性疾病的主要病原体

1.1 细菌

主要有葡萄球菌、链球菌、大肠杆菌、淋球菌等,不同菌种生物学特性不同,引起的疾病各异。如具核梭杆菌(FN)是一种厌氧口腔共生菌和牙周病原体,是引起子痫前期、早产、流产、死产、绒毛膜炎、低出生体重儿等主要的致病菌。

1.2 病毒

如人乳头瘤病毒(HPV)、免疫缺陷病毒(HIV)等,还有风疹病毒(RV)、巨细胞病毒(CMV)^[1]、单纯疱疹病毒(HBV)、肝炎病毒甲、乙、丙、丁、戊型(HAV,HBV,HCV,HDV,HEV)等。其中肝炎病毒可存在于精液,所以应采取阻止精液进入阴道的避孕措施,防止肝炎传播。近年来又出现了新型冠状病毒(SARS-Co-2)。

1.3 其他

① 原虫(阴道毛滴虫):2021 年美国疾病预防控制中心指南指出,妊娠期滴虫性阴道炎患者发生胎膜早

破、早产、低出生体重儿的风险是未感染者的 1.4 倍;② 昆虫(阴虱);③ 支原体和衣原体:妊娠期感染解脲支原体和沙眼衣原体可导致绒毛膜羊膜炎、胎儿宫内感染、流产和早产等^[2];④ 疥虫;⑤ 螺旋体;⑥ 假丝酵母菌^[3]等。可详见本期专题讨论。

2 妊娠与感染性疾病的相互影响

妊娠合并感染性疾病的诊治,涉及生物化学、免疫学、分子生物学、检验学等基础,也涉及病原体、病原学、流行病学、产前筛查、产前诊断、出生缺陷、遗传学、药物学、环境和日常生活等诸多方面,临床医生在诊治妊娠合并感染性疾病时必须全面考虑,除对感染性疾病的诊治外,更要考虑对母婴的影响以及妊娠与感染性疾病的相互影响。

2.1 感染性疾病对妊娠的影响

① 从生殖免疫角度出发,女性生殖道存在局部免疫、子宫免疫、孕期母胎界面免疫,胎儿抗原致敏母体有直接接触和通过胎盘屏障进入母体循环两种途径。现已知生理情况下,胎盘屏障并非天衣无缝,而抗原、病原体更易在病理情况下进入母体。

② 妊娠病理情况下,抗原、病原体更易直接或间接影响胎儿,引起新生儿损伤或疾病,也容易因妊娠后免疫引起妊娠疾病(并发症和合并症)。

③ 感染性疾病可能导致妊娠后母体原有疾病病情加重。为满足胎儿生长发育,孕妇所需热量增加,如肝糖储备不足,蛋白质、维生素、微量元素缺乏,易引起肝功能障碍或凝血功能障碍等,加重母体负担。

④ 妊娠时消耗能量,又因出血或手术麻醉等引起功能损害,增加了产后出血、产褥感染风险,甚至导致病死率增加。

⑤ 感染性疾病还可能导致流产、早产、死胎、死产,胎膜早破,羊膜感染,新生儿窒息,新生儿出生缺陷(局部或全身不同表现),创伤性产前诊断操作及其损伤,出血,围产儿死亡等风险增加。不同病原体对母婴围产结局影响不尽相同,如梅毒螺旋体孕6周可损伤绒毛,引起流产;孕16~20周,可播散到胎儿全身所有器官,须牢记妊娠各期梅毒均可传给胎儿^[5]。此外,女性阴道和子宫内菌群紊乱与反复着床失败相关^[6]。

⑥ 合并感染性疾病的产妇分娩后需更长时间的随访或治疗,且必须采取切实有效的避孕措施,防止病原体传播。同时应关注胎儿的诊断和治疗。

2.2 妊娠对感染性疾病的影响

① 症状、体征大都有不同程度的加剧,影响生活质量,难治或严重者甚至出现其他临床表现。

② 妊娠合并感染性疾病在用药治疗上更应结合FDA妊娠期用药原则,使用对胎儿不利的药物尤应谨慎,临床上常出现两难的情况。

③ 可能促使感染扩散,如妊娠期播散性淋病淋球菌进入血液,播散全身,初为菌血症,后可发生脓毒性关节炎、淋菌性心内膜炎、脑膜炎等。又如妊娠后雌激素水平升高,人绒毛膜促性腺激素(hCG)和孕激素(P)大量分泌,可使HPV复制活跃,有利于HPV生长,促使亚临床病灶生成,也促使母婴传播新生儿呼吸道乳头状瘤发生,浙江、湖南均有报道在喉镜下CO₂激光喉肿物切除术反复十余次或更多次的病例。HIV不采取干预者,则围产期传播性增加,妊娠不良结局明显升高。总之,因病原体不同出现的病情各异。

④ 妊娠后盆腔充血、内分泌改变、阴道分泌物增多、阴道微生态改变、阴道局部免疫功能低下等易致阴道及其他感染。

3 几种妊娠合并感染性疾病诊治的演进

3.1 新型冠状病毒感染

母体新型冠状病毒感染(COVID-19)与胎膜早破、早产、死胎、胎儿生长受限和新生儿死亡等产科不良结局有关。2020年中国与WHO联合发布的COVID-19调查报告资料显示,目前尚不清楚感染SARS-Co-2孕妇的发病率和死亡率。目前的研究表明,孕妇可能比一般人群更容易感染SARS-Co-2,且更容易感染严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)^[7]。此外,由于妊娠期特有的免疫反应和COVID-19感染引起的细胞因子风暴的潜在风险,感染的孕妇可能会面临更高的发病率甚至死亡。

虽然现有的证据不支持子宫内垂直传播,但因COVID-19而引起的母体感染和炎症可能影响胎儿发育,甚至影响出生后生活。COVID-19仍在不同程度持续流行,且有二次和三次感染的病例发生,应该加强对母婴的保护力度,妊娠早、中期感染SARS-Co-2孕妇的

情况有待进一步研究,并需要继续对妊娠结局和胎儿出生后的生长发育及远期情况进行随访。近来也有报道感染SARS-Co-2增加流产、生育缺陷、男性不育症等其他疾病发病风险。2023年11月我国两位教授^[8]在《新英格兰医学杂志》报道,有初步数据显示:妊娠早期感染SARS-CoV-2与胎儿内脏反位之间可能存在关联,有必要开展进一步研究。

3.2 TORCH^[9-10]

1971年美国免疫学家Amdre Nahmia首次提出TORCH病原学概念,经过数十年的临床应用和实验研究,目前认为对TORCH的筛查切不能滥用,更不能单凭数据随便对孕妇及胎儿进行干预。现已形成的共识基本如下:

① 孕前TORCH血清学特异性抗体检测可了解机体感染及免疫状态,协助评估妊娠风险已成为共识。然而妊娠期TORCH血清学筛查的临床诊断价值有限,这种看法早在1983年就被提出。

② TORCH筛查结果存在假阴性或假阳性的可能。

③ TORCH宫内感染儿的超声检查异常大多缺乏特异性,敏感性也较低。

④ 妊娠期特别是在妊娠晚期,TORCH血清学筛查结果的咨询也是困难的。只有在阴性的情况下,结果才具有结论性。

⑤ 如果是阳性结果,即使同时进行了特异性IgG、IgM抗体效价和抗体亲和性检测,往往也难以确定孕妇的感染时间,不能确定胎儿有无感染及预后,更不能将单一的血清学特异性抗体阳性作为产科干预、甚至终止妊娠的指征。

⑥ 大多数TORCH感染对妊娠期影响很小,某些TORCH病原体在特定妊娠时期的感染一般对母体影响并不严重,但对胎儿和新生儿可致轻微或严重的结构异常,也可能导致严重的智力、视力、听力障碍等。

⑦ 血清学检查应针对那些有不良后果的感染,而且必须具有成本效益。

⑧ 推荐孕前进行TORCH的血清学检查,不建议妊娠期,尤其是妊娠晚期常规进行TORCH的血清学检查。

⑨ 妊娠期TORCH血清学检查时应动态定量分析特异性IgG、IgM抗体以及IgG亲和力指数检测,必要时追加病原体核酸检测。

⑩ 建议妊娠期TORCH血清学筛查应在有诊断能力的机构实施。

3.3 HIV

妊娠期应普及HIV筛查,尤其对以下高危人群:配偶或性伴侣为HIV抗体阳性者,有静脉吸毒史、性传播疾病史、宫颈涂片异常、反复念珠菌感染者。

3.4 HPV

主要以细胞学筛查为主,我国也建议既往未规律行

子宫颈癌筛查、尤其是从未进行子宫颈癌筛查的女性,及刚好需要再次进行子宫颈癌筛查的女性,在孕前检查和第 1 次产检时应进行子宫颈癌的筛查。

妊娠期子宫颈 HPV 检测,由于机体激素水平的提高,会导致 HPV 复制活跃,还会协同胎儿发育期产生的多种胚胎抗原共同抑制母体的免疫反应,削弱母体对抗病毒感染的的能力。同时妊娠期妇女子宫颈充血水肿、移行带外移、基底细胞增生活跃等均为 HPV 生长提供了更有利的条件。妊娠期女性经阴道镜检查时,除病史、细胞学特征有异常外,特别要注意转化区外移,可使阴道镜检查满意度更高。

4 重视妊娠合并感染性疾病的临床诊治

妊娠合并感染性疾病的临床诊断和检验密切相关,临床医生必须更多地了解检验医学的内涵,结合患者实际,合理选择检验项目,正确分析数据,精准地使用检验报告,了解疾病与检验结果的关系,将两者紧密结合,共同促进学科发展、提高医疗质量^[11]。

妇产科医生和妇幼工作者应掌握感染性疾病及其与妇产科相关的知识(如流行病学、症状、体征、诊治、预防等),询问相关病史时应包括疾病发展过程、性史(性伴侣、性卫生)、婚育史等。必要的全身体检、妇科检查均必不可少。

在诊治和鉴别妊娠合并感染问题时,各级医师还必须掌握各种相关检查,包括最常用、最简便的和高端而少用的项目,熟悉了解所需标本、作用、结果、意义及如何结合临床应用,切勿忽视。

对其他女性生殖器感染,如外阴阴道感染性及溃疡性疾病、子宫颈炎、盆腔炎、妇产科手术后感染、妇产科脓毒性休克、多种性传播疾病以及妊娠合并妇产科以外的其他感染性疾病,还有母体原有基础疾病和感染性疾病诊治的复杂情况,必要时常需要请相关学科医生共同商讨或会诊,严重者还要多学科联合诊治(MDT)。

妇产科和妇幼保健工作者应注意,通过垂直传播或医源性感染等可能导致不同的新生儿感染性疾病,需要小儿青少年妇科介入^[12]。如新生儿感染假丝酵母菌的 NICU 经典高危因素为过量使用抗生素、中心动脉导管等侵入性操作、肠道外高营养等。HPV 可致新生儿喉部乳

头状瘤。其他各种病原体也可使新生儿、小儿出现各种不同的症状和病患,甚至可出现影响终身的不良结局。

总之,绝对不应轻视妊娠合并感染性疾病的医疗、教学、科研、防治工作,需要不断学习新知识和技能,了解国外新技术和发展动态,并与国内实情相结合,应用于临床。日常工作中也要注意防止医源性感染问题,真正服务于母婴健康,以提高人口素质。

利益冲突 作者声明无利益冲突。

【参考文献】

- [1] 潘颖,韩小雪,李瑞满. 人巨细胞病毒在妊娠期筛查中的意义 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(10): 1012-1016.
- [2] 石一复. 孕子宫颈管及新生儿眼部沙眼衣原体检测 [J]. 中华妇产科杂志, 1998, 23(5): 276-278.
- [3] 石一复,李娟清主编. 外阴阴道假丝酵母菌病 [M]. 北京:科学出版社, 2023: 80-97.
- [4] Sola-Leyva A, Andres-Leos E, Mndrina NM, et al. Mapping the entire factionally active endometrial miceobiota [J]. Hum Reprod, 2021, 36(4): 1021-1031.
- [5] Flfer H, Hughers G, Ladhani S. Shining the light on conenial syphilis; from TORCH to SCORTH [J]. Arch Dis Child, 2021, 106(10): 937-938.
- [6] 刘芬婷,李蓉. 女性阴道和子宫内膜菌群与反复着床失败的相关研究进展 [J]. 现代妇产科进展, 2021, 30(12): 941-944.
- [7] 王晨,杨慧霞. 重视新型冠状病毒感染对母婴的影响 [J]. 中国妇产科杂志, 2020, 55(3): 147-149.
- [8] Wang Y, Guo Z, Ye B, et al. Association of SARS-CoV-2 infection during early weeks of gestation with situs inversus [J]. N Engl J Med, 2023, 389(18): 1722-1724.
- [9] Jehnson CT, Halleck JL, Bienstock JL, et al. 张岩,孙笑 主译. 约翰霍普金斯妇产科手册 [M]. 第五版. 北京:人民卫生出版社, 2020: 150-168, 318.
- [10] Leung KK, Hon KL, Yeung A, et al. Congenital infections in Hong Kong: an overview of TORCH [J]. Hong Kong Med J, 2020, 26(2): 127-138.
- [11] 吕时铭 主编. 检验与临床诊断 [M]. 北京:人民军医出版社, 2007: 序言, 前言.
- [12] Hertweck SP, Dwiggins ML. Clinical protocols in pediatric and agolescent gynecogy(2nd) [M]. Tayler & Francic Group. LLC. Knowledge Works Global Ltd, 2022: 313-315.

(收稿日期: 2023-11-29 编辑: 杨叶)