

· 临床流行病学 ·

孕妇生殖道支原体感染的临床干预试验

叶元康 涂少华 李怀芳 汪宁 庄桂霞

【摘要】 目的 探索孕妇生殖道支原体感染与异常围产结局的病因学关系。方法 经产前检查支原体阳性孕妇 488 例,随机分成红霉素干预组和非干预组,比较两组间孕妇支原体感染阴转率、母婴传播率和异常围产结局的发生率。结果 红霉素干预组解脲支原体(*Uu*)的阴转率为 67.3%(128/190),明显高于非干预组的 25.6%(50/195), $P < 0.05$ 。非干预组 *Uu* 的母婴传播率为 46.2%(90/195),干预组降至 25.2%(48/190), $P < 0.05$ 。结论 红霉素干预措施能有效地降低孕妇解脲支原体感染,阻断其母婴传播,降低与支原体感染有关的异常围产结局。

【关键词】 孕妇;支原体感染;临床干预试验;异常围产结局

Clinic intervention study on urogenital mycoplasma infection of pregnant women YE Yuankang, TU Shaohua, LI Huai Fang, et al. Tongji Hospital, Tongji University, Shanghai, 200065, China

【Abstract】 Objective To explore the hypothesis of pathogenic relationship between urogenital mycoplasma infection and adverse perinatal outcomes. **Methods** Four hundred and eighty-eight mycoplasma-positive pregnant women detected by culture method were randomly divided into erythromycin-intervention group and non-intervention group. Comparison was made on rate of reverse sero-conversion, of vertical transmission to mycoplasma and adverse perinatal outcomes incidence between groups. **Results** *Ureaplasma urealyticum* sero-conversion rate and rate of vertical-transmission in intervention group were significantly lower than in non-intervention group ($P < 0.05$). The incidences rates of preterm labor, post partum fever, puerperal infection and neonate pneumonia in intervention group were significantly lower than in non-intervention group ($P < 0.05$). **Conclusion** Erythromycin is effective in control of *ureaplasma urealyticum* infection among pregnant women through cutting off vertical transmission passway and lowering adverse perinatal outcomes against *ureaplasma urealyticum*.

【Key words】 Pregnant woman; Mycoplasma infection; Clinic intervention trial; Adverse perinatal outcome

为验证孕妇解脲支原体(*Ureaplasma urealyticum*, *Uu*)和人型支原体(*Mycoplasma hominis*, *Mh*)感染与异常围产结局的病因学关系,我们采用支原体培养法对在同济大学附属同济医院和国际妇幼保健院进行围产期保健的孕妇的宫颈分泌物作支原体培养检测,在现况研究和队列研究的基础上,进行了临床干预试验,结果报告如下。

对象与方法

1. 研究对象与分组:1997 年 10 月至 1999 年 12 月期间在同济大学附属同济医院、国际妇幼保健院行围产期保健(妊娠 28 周起)且排除弓形虫、巨细胞

病毒、衣原体感染的孕妇,根据支原体检测结果将研究对象分成生殖道支原体感染阳性孕妇队列(暴露组)和生殖道支原体感染阴性孕妇队列(非暴露组)。在生殖道支原体感染阳性孕妇队列中,将孕妇随机分成红霉素干预组和非干预组(对照组)。在干预组中考虑了干预措施的安全性,排除了药物过敏、先兆流产、思想顾虑等治疗禁忌症后共有孕妇 241 例,非干预组 247 例。所有研究对象均按统一的方案,用精心拟定的流行病学调查表,由经培训的调查人员进行询问调查并认真填写,以了解与异常围产结局有关因素的暴露情况,调查的有关因素包括孕妇年龄、生活习惯、文化程度、经济收入、异常围产史、丈夫文化程度、丈夫吸烟和饮酒史等,应答率达 100%。为了保证调查结果的准确可靠,由专人抽样复查了部分调查表,准确率 99.2%。异常围产结局的判断按统一标准进行。试验结果与临床资料分别由专人盲法收集。

基金项目 国家自然科学基金资助项目(39670646)

作者单位 200065 上海,同济大学附属同济医院医学实验室(叶元康、涂少华、李怀芳);东南大学公共卫生学院(汪宁);上海国际妇幼保健院(庄桂霞)

2. 干预措施: 选用对胎儿生长发育影响较小的红霉素类, 同时对病人进行必要的解释, 以消除病人的思想顾虑。给药途径采用阴道局部给药。干预组采用国产利君沙(琥乙红霉素)片剂(125 mg/片), 阴道坐药, 剂量: 每晚 2 片(250 mg)由病人自行置于阴道内, 总疗程为 6 周, 整个疗程由专职医生监督, 一旦出现与该药物有关的并发症, 则停止试验。整个试验过程中未出现与该药有关的并发症。

3. 检测方法: U_u 和 M_h 培养采用支原体选择性培养基进行培养, 培养方法是: 将宫颈拭子接种于 U_u 、 M_h 选择性液相培养基中, 置 37℃ 培养, 逐日观察结果。 U_u 选择性液相培养基由黄色变为红色且液体澄清为 U_u 阳性, 3 d 后培养基不变色或明显浑浊者为 U_u 阴性; M_h 选择性液相培养基由黄色变为红色且液体澄清为 M_h 阳性, 5 d 后培养基不变色或明显浑浊者为 M_h 阴性。试验质量控制以 U_u 和 M_h 国际标准株为阳性对照, 同时设立阴性对照, 全部检验由专人操作。两组研究对象在用抗生素干预结束后, 取宫颈分泌物拭子复查 U_u 与 M_h , 分娩时再取新生儿咽拭子行 U_u 与 M_h 检测, 以判断干预前后的母婴传播率。

4. 围产结局判断: 以统一调查表随访, 由专人盲法收集所有研究对象的围产结局。各种异常围产结局判断依据: ①早产: 妊娠满 28 周至不满 37 周之间终止者; ②死胎: 宫内胎儿胎动停止、胎心音消失、体重 ≥ 1000 g; ③产后出血: 胎儿娩出后 24 h 内出血量超过 500 ml 者称产后出血; ④胎膜早破: 临产前破膜者; ⑤胎儿宫内窘迫: 胎儿在宫内有缺氧现象危及胎儿健康和生命者; ⑥产褥感染: 分娩与产褥期因生殖道的创面受到致病菌的感染引起局部或全身的炎症变化; ⑦胎盘早剥: 妊娠 20 周后或分娩期正常位置的胎盘在胎儿娩出前, 部分或全部从子宫壁剥离者; ⑧低出生体重儿: 新生儿出生体重 ≤ 2500 g 者; ⑨呼吸窘迫综合征(ARDS) 新生儿出生后不久出现的进行性呼吸困难、青紫和呼吸衰竭者; ⑩新生儿肺炎: 是指有临床症状并经 X 线诊断证实者; ⑪新生儿发热: 是指体温超过 37.5℃, 持续 48 h 以上, 经检查未确定原因者; ⑫产后热: 指分娩后体温超过 37.5℃, 持续 3 d 以上, 经检查未确定原因者。

5. 统计分析方法: 在 Pentium II 微机上, 将调查结果用 Visual Foxpro 3.0 建立数据库, 先进行干预组与非干预组资料均衡性检验, 然后采用 Epi Info 5.0 进行组间异常围产结局发生率的分析, 对可能

混杂因素的分析用 Mantel-Haenszel 分层分析法, 分析指标采用 RR 、 $RR95\% CI$ 、 χ^2_{MH} 、 P 值, 必要时采用 Fisher 精确概率法。

结 果

1. 支原体阴转率及母婴传播率: 干预措施结束以后, 复查孕妇宫颈分泌物拭子及新生儿咽拭子支原体培养情况。干预组 U_u 的阴转率为 67.3% (128/190), 明显高于非干预组的 25.6% (50/195), $P < 0.05$ 。干预组 M_h 的阴转率为 36.9% (34/92), 与非干预组的 25.4% (26/102) 比较差异无显著性 ($P > 0.05$); 非干预组 U_u 的母婴传播率为 46.2% (90/195), 干预组降至 25.2% (48/190), 差别有显著性 ($P < 0.05$), 非干预组 M_h 的母婴传播率为 34.3%, 干预组降至 26.0%, 但差别无显著性 ($P > 0.05$)。说明干预措施能有效降低孕妇 U_u 感染率, 阻断 U_u 的母婴传播。 M_h 干预组与非干预组差别无显著性。

2. 异常围产结局:

(1) 干预组与非干预组孕产妇并发症: 孕产妇并发症组间的比较见表 1。

表 1 围产期两组孕产妇并发症组间比较

并 发 症	干 预 组 (<i>n</i> = 241)	非 干 预 组 (<i>n</i> = 247)	<i>RR</i> 值	<i>P</i> 值
早 产	1(4.9)	25(10.1)	0.49	0.032
胎膜早破	25(10.3)	33(13.3)	0.78	0.308
胎盘早剥	6(2.4)	10(4.0)	0.61	0.333
产后出血	10(4.1)	13(5.3)	0.79	0.561
产 后 热	3(1.2)	13(5.3)	0.24	0.013
产褥感染	4(1.6)	19(7.6)	0.22	0.001

注: 括号外数字为例数, 括号内数字为发生率(%)

(2) 围产儿并发症: 围产儿并发症的组间比较见表 2。

表 2 围产儿并发症组间比较

并 发 症	干 预 组 (<i>n</i> = 241)	非 干 预 组 (<i>n</i> = 247)	<i>RR</i> 值	<i>P</i> 值
低 体 重 儿	1(0.4)	3(1.2)	0.34	0.623*
胎儿宫内窘迫	7(2.9)	13(5.2)	0.55	0.188
死 胎	1(0.4)	5(2.0)	0.20	0.216*
新生儿肺炎	2(0.8)	11(4.5)	0.19	1.12*
新生儿发热	5(2.0)	3(1.2)	0.68	1.00*
ARDS	2(0.8)	2(0.8)	1.02	1.00*

注: 同表 1; * Fisher 精确概率法

讨 论

国外文献^[1-3]报道, 诸如胎膜早破、早产、产后

发热、新生儿发热、新生儿肺炎、低出生体重等均与孕妇支原体感染有关。对孕妇生殖道支原体感染的治疗,国内少有报道,国外报道孕妇口服红霉素后新生儿体重增加。本研究考虑研究对象的接受程度,由红霉素口服改为阴道局部给药,疗程适当延长 1~2 周,且用药时间在妊娠 28 周后,胎儿器官发育基本完成,因此干预措施是安全的。本次研究结果表明红霉素能有效地抑制 Uu,使孕妇解脲支原体阴转率显著高于非干预组 ($P < 0.01$)。但红霉素对 Mh 抑制效果较差,两组 Mh 阴转率差异无显著性 ($P > 0.05$)。

在围产儿并发症的组间比较中,队列研究得出支原体感染导致胎儿宫内窘迫发生率升高的结果。在红霉素干预后,干预组胎儿宫内窘迫的发生率与非干预组相比差别无显著性 ($P > 0.05$)。但值得注意的是,队列研究中新生儿肺炎在支原体阳性组与阴性组间差异无显著性 ($P > 0.05$),在干预后干预组新生儿肺炎的发生率明显下降 ($P < 0.05$)。可能的原因是小儿新生儿肺炎除支原体外,还存在其他对红霉素敏感的病原微生物,值得进一步研究。此外,红霉素对于低出生体重儿、死胎、新生儿发热及 IRDS 等不良的围产儿并发症并无保护作用 ($P > 0.05$)。

Kass 等^[4]研究表明支原体抗体滴度 4 倍升高的孕妇低出生体重的发生率较对照组明显升高

($P = 0.009$)。国内也有资料表明新生儿低出生体重与胎盘 Uu 感染有关。本次研究结果,无论是队列研究还是临床干预试验,均未发现支原体感染与低出生体重儿有病因学关系。

综上所述,红霉素干预试验能有效地降低孕妇 Uu 感染,阻断其母婴传播,从而达到降低与支原体感染有关的不良围产结局。因此可以推断支原体感染是早产、产后热、产褥感染、新生儿肺炎等不良围产结局的病因之一。同时也可以得出红霉素对于控制孕妇支原体感染症,预防不良围产结局的发生是有效的,临床上可以推广使用。

参 考 文 献

- 1 Kundsinn RB, Dridcoll SG, Monson RR, et al. Association of *Ureaplasma urealyticum* in the placental with perinatal morbidity and mortality. N Engl J Med, 1984, 310:941-945.
- 2 Rudd PT, Waiters KB. *Ureaplasma urealyticum* and its possible role in pneumonia during the neonatal period and infancy. Pediatr Infect Dis J, 1986, 5 (suppl):288-290.
- 3 Stagno S, Brasfield DM, Brown MB, et al. Infant pneumonia associated with cytomegalovirus, chlamydia, pneumocystis and ureaplasma prospective study. Pediatrics, 1981, 68:322-326.
- 4 Kass EH, Lin JS, McCormack WM. Low birth weight and maternal colonization with genital mycoplasma. Pediatr Infect Dis J, 1986, 5 (suppl):279-281.

(收稿日期:2000-12-17)

(本文编辑:张林东)