DOI:10.16016/j.1000-5404.201908053

抗生素应用时机对足月胎膜早破母婴结局的影响

郑明昱[1],曹莉莉[2],易淑华[2],董 路[3],王瑞伟[2],王 丹[2],常 青[2] 400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院:药学部[1],妇产科[2];400037 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院药学部[3]

[**摘要**] **目的** 探讨产前预防使用抗生素的时机对于足月胎膜早破孕妇母婴结局的影响。**方法** 回顾性分析2016年1月至2017年12月在我院产科住院分娩的246例低危足月胎膜早破孕妇病例,以预防用药距破膜时间8 h为界将病例分为A组(<8 h)和B组(≥8 h);再以12 h为界行亚组分析,分为C亚组(8~12 h)和D亚组(>12 h);以18 h为界行亚组分析,分为E组(12~18 h)和F组(>18 h)。收集母婴感染指标及结局。**结果** A组与B组孕妇分娩前、后感染指标及母婴不良结局发生率,差异无统计学意义;C组新生儿脐动脉血pH值高于D组,差异有统计学意义($P<0.05$),但均在正常范围;其余感染指标及母婴不良结局发生率差异无统计学意义。E组产前WBC值及Neu%均高于F组,E组产后PCT值低于F组,WBC值和PCT值差异有统计学意义($P<0.05$),其余感染指标及母婴不良结局发生率差异无统计学意义。**结论** 对于低危的足月胎膜早破孕妇分娩前可适当推迟抗生素使用时间,即>18 h。

[**关键词**] 足月胎膜早破;预防感染;干预时机;母婴结局
[**中图法分类号**] R714.433;R715.3;R978.1 [**文献标志码**] A

Influence of timing of prophylactic antibiotics for premature rupture of membranes on maternal and infant outcomes

ZHENG Mingyu[1], CAO Lili[2], YI Shuhua[2], DONG Lu[3], WANG Ruiwei[2], WANG Dan[2], CHANG Qing[2]
[1]Department of Pharmacy, [2]Department of Obstetrics and Gynecology, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038; [3]Department of Pharmacy, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400037, China

[**Abstract**] **Objective** To explore the influence of the timing of prophylactic antibiotic treatment for premature rupture of membranes on maternal and infant outcomes. **Methods** We retrospectively analyzed the data of 246 cases of low-risk premature rupture of membranes in our hospital between January, 2016 and December, 2017. According to the timing of prophylactic antibiotic treatment, the cases were divided into groups A and B with the antibiotics administered within 8 h and over 8 h, groups C and D with drug administration in 8 - 12 h and >12 h, and groups E and F with administration in 12-18 h and >18 h prior to premature rupture of membranes, respectively. The incidence of maternal infections and the maternal and infant outcomes were compared among the groups. **Results** No significant differences were found between groups A and B in the indicators of maternal infection either before or after the delivery or in the occurrence of adverse maternal and infant outcomes. The pH value of umbilical arterial blood was significantly higher in group C than in group D ($P<0.05$), but all within the normal range. The prenatal WBC count and Neu% was significantly higher in group E than in group F ($P<0.05$), and the postpartum PCT was significantly higher in group F than in group E ($P<0.05$); the other infection indicators or the occurrence of adverse maternal and infant outcomes did not differ significantly between the 2 groups. **Conclusion** In pregnant women with low-

[**通信作者**] 常 青,E-mail:cqli99@126.com

risk full-term premature rupture of membranes, prophylactic administration of antibiotics can be delayed to > 18 h before delivery.

[**Key words**] premature rupture of membranes; prophylactic antibiotics; timing; maternal and infant outcomes

Corresponding author: CHANG Qing, E-mail: cqli99@126.com

胎膜早破(premature rupture of membranes, PROM)是指胎膜在临产前发生自发性破裂,孕周>37周为足月PROM。国内外指南均明确指出:足月PROM孕妇,应考虑给予抗生素预防溶血性B族链球菌(GBS)感染,但是使用抗生素的时机无统一标准。2011年美国妇产科医师学会(ACOG)《预防新生儿早发型B族链球菌感染》及2015年中华医学会(CMA)PROM指南,将破膜时间≥18 h作为预防使用抗生素的指征之一[1-2]。然而,最近2017年英国皇家妇产科医师学会(RCOG)36号绿顶指南并未指出抗生素的使用时间[3]。因担心感染引发母婴不良结局我国实际产科工作中存在过早运用抗生素的情况,国内多家医院破膜时间≤12 h内给予抗生素[4-5]。我院医师据以往经验在患者入院后立即使用抗生素预防感染(本组研究中过半数病例入院时间为破膜8 h内)。本研究收集我院GBS筛查结果不明,低危足月PROM母婴感染指标及结局,分析该类孕妇不同抗生素使用时机对母婴结局的影响。

1 资料与方法

1.1 一般情况

本研究为单中心的回顾性研究,纳入2016年1月至2017年12月陆军军医大学第一附属医院产科住院分娩的足月PROM孕妇。所有孕妇入院时GBS筛查结果不明,按照《重庆市孕妇妊娠风险评估表》(修订版)[6]排除具有异常孕产史、妊娠合并感染疾病、特殊手术史等妊娠期合并症、并发症的孕产妇病例。本研究经医院伦理委员会批准通过(批件号KY2019101)。

1.2 分组标准

①近5年,足月PROM孕妇入院后立即使用抗生素预防感染。本组资料中约半数孕妇入院时为破膜8 h内,故以预防用药距破膜时间8 h为界将病例分为A组(<8 h)和B组(≥8 h)。②1985年的早发性疾病预测报告中提示:体温>37.5 ℃,孕周<37周或破膜时间>12 h胎儿发生GBS感染的风险增加6.5倍[7]。故以12 h为界将B组病例分为C(8~12 h)、D(>12 h)两亚组。③20世纪90年代,GBS感染风险的应对策略中,将体温>38 ℃,孕周<37周或破膜时间>18 h作为预防感染的指征[8]。2011年ACOG及2015年CMA指南指出破膜≥18 h应给予抗生素[1-2]。2017年RCOG36号绿顶指南指出破膜24 h以上,应进行引产,没有明确指出应用抗生素的时间[3]。故以18 h为界将D组病例分为E(12~18 h)、F(>18 h)两亚组。

1.3 孕妇规范化管理方法

本研究收集的所有病例中,孕妇均依照2015年CMA胎膜早破指南[2]按足月PROM规范化管理。常规监测以下项目:孕妇脉搏、心率、血压、体温、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞百分比(Neu%)、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、胎心、胎位、羊水量、阴道流液及宫缩等。使用注射用头孢唑林钠2 g,每12小时1次,静脉滴注,预防感染至分娩。无明确剖宫产指征时选择阴道试产,有剖宫产指征时,及时行剖宫产终止妊娠[2]。

1.4 分析指标

查阅病例系统,剔除临床资料不全的病例,采用回顾性研究方法收集孕妇感染指标及母婴结局,包括孕妇入院、分娩过程中及分娩后24 h内体温,分娩前24 h内及分娩后24 h WBC、Neu%、CRP、PCT等感染指标;孕妇产后出血、绒毛膜羊膜炎、产后阴道炎、产褥感染、尿路感染发生率及新生儿脐动脉血pH、转儿科发生率、转儿科新生儿WBC、PCT等。对母婴结局进行比较分析。

1.5 统计学分析

采用SPSS 18.0统计软件进行数据分析,计量资料两组间比较采用t检验,计数资料差异使用χ^2检验,检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2016年1月至2017年12月共有1132名足月PROM孕妇于陆军军医大学第一附属医院产科分娩,最终符合研究条件的共246人。

2.1 孕妇临床资料对比

A组和B组,C组和D组,以及E组和F组的孕妇平均年龄、产次、平均孕周等情况差异均无统计学意义。见表1~3。

2.2 <8 h 和≥8 h 组孕妇产前、产后感染指标及母婴结局比较

A、B 两组孕妇产前、产后感染指标及母婴结局差异均无统计学意义,见表 4~6。

表 1 <8 h 和≥8 h 组孕妇临床资料对比

组别	n	年龄/岁	初产率[n(%)]	平均孕周/周
<8 h 组	138	27.94±2.90	94(68.1)	38.96±1.65
≥8 h 组	108	27.79±2.88	72(66.7)	38.87±1.64
统计量(χ^2 或 t)		0.392	0.058	0.420
P		0.696	0.810	0.675

表 2 8~12 h 和>12 h 组孕妇临床资料对比

组别	n	平均年龄/岁	初产率[n(%)]	平均孕周/周
8~12 h 组	75	28.03±3.03	68(90.7)	39.00±1.36
>12 h 组	33	27.27±2.49	31(93.9)	38.59±2.15
统计量(χ^2 或 t)		1.255	0.321	1.191
P		0.212	0.571	0.236

表 3 12~18 h 和>18 h 组孕妇临床资料对比

组别	n	平均年龄/岁	初产率	平均孕周/周
12~18 h 组	17	27.65±1.66	17(100%)	38.95±0.85
>18 h 组	16	26.88±3.16	14(87.5%)	38.21±2.97
统计量(χ^2 或 t)		0.887	2.262	0.978
P		0.382	0.133	0.336

2.3 8~12 h 和>12 h 组孕妇产前、产后感染指标及母婴结局比较

C、D 两组孕妇产前、产后感染指标差异均无统计学意义。两组孕妇产后产褥感染、产后出血及尿路感染发生率均为 0%。C 组 2 例新生儿转儿科分别因哭声不佳及凝血障碍,D 组 1 例转儿科因为足月小样儿,3 例新生儿感染指标均正常。C 组新生儿脐动脉血 pH 值高于 D 组,差异有统计学意义(P<0.05),其余各项母婴结局差异均无统计学意义。见表 7、8。

表 4 <8 h 和≥8 h 组孕妇产前感染指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	T_1/℃	T_2/℃	WBC/$10^9\cdot L^{-1}$	Neu%	CRP/mg·L^{-1}	PCT/ng·mL^{-1}
<8 h 组	36.69±0.21	36.68±0.20	10.12±3.51	(77.12±9.00)%	5.03±7.30	0.07±0.05
≥8 h 组	36.66±0.19	36.71±0.27	9.89±3.41	(75.04±9.97)%	5.29±12.45	0.06±0.04
统计量(χ^2 或 t)	0.923	−0.966	0.500	1.687	−0.203	1.303
P	0.357	0.335	0.618	0.093	0.840	0.194

T_1 为入院体温,T_2 为产时体温

表 5 <8 h 和≥8 h 组孕妇产后感染指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	T/℃	WBC/$10^9\cdot L^{-1}$	Neu%	CRP/mg·L^{-1}	PCT/ng·mL^{-1}
<8 h 组	36.67±0.24	13.81±3.95	(81.18±5.97)%	43.37±53.62	0.12±0.09
≥8 h 组	36.67±0.22	13.87±5.60	(78.58±14.85)%	41.36±46.15	0.14±0.14
统计量(χ^2 或 t)	0.189	−0.069	1.254	0.219	-0.727
P	0.850	0.945	0.214	0.827	0.469

表 6 <8 h 和≥8 h 组孕妇母婴结局比较[n(%),($\bar{x}\pm s$)]

组别	绒毛膜羊膜炎	产褥感染	产后出血	尿路感染	阴道炎	转儿科概率	WBC_1/$10^9\cdot L^{-1}$	PCT_1/ng·mL^{-1}	新生儿脐动脉血 pH
<8 h 组	1(0.72)	1(0.72)	2(1.45)	0(0)	8(5.80)	6(4.35)	15.67±6.14	0.07±0.01	7.33±0.70
≥8 h 组	1(0.93)	0(0)	0(0)	0(0)	12(11.11)	3(2.78)	16.12±2.15	0.08±0.01	7.32±0.81
统计量(χ^2 或 t)	0.030	0.786	1.578	-	2.291	0.424	-0.162	−0.707	0.644
P	0.861	0.375	0.209	>0.05	0.130	0.515	0.876	0.507	0.520

WBC_1 为转儿科新生儿白细胞计数,PCT_1 为转儿科新生儿降钙素原

表 7 8~12 h 和>12 h 组孕妇产前感染指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	T_1/℃	T_2/℃	WBC/$10^9\cdot L^{-1}$	Neu%	CRP/mg·L^{-1}	PCT/ng·mL^{-1}
8~12 h 组	36.69±0.19	36.69±0.29	9.91±3.51	(74.49±10.84)%	5.92±14.68	0.06±0.05
>12 h 组	36.62±0.20	36.75±0.22	9.87±3.25	(76.25±7.78)%	3.87±4.24	0.05±0.02
统计量(χ^2 或 t)	1.433	−1.022	0.056	−0.835	0.772	1.722
P	0.155	0.309	0.956	0.406	0.442	0.089

T_1 为入院体温,T_2 为产时体温

表 8 8~12 h 和>12 h 组孕妇产后感染指标及母婴结局比较 [n(%),($\bar{x}\pm s$)]

组别	T/℃	WBC/$10^9\cdot L^{-1}$	Neu%	CRP /mg·L^{-1}	PCT /ng·mL^{-1}	绒毛膜羊膜炎	阴道炎	转儿科概率	新生儿脐动脉血 pH
8~12 h 组	36.68±0.22	14.11±5.41	(78.50±16.37)%	45.09±47.08	0.15±0.16	1(1.33)	9(12.00)	2(2.67)	7.34±0.07
>12 h 组	36.63±0.22	13.27±6.18	(78.77±10.63)%	32.36±43.88	0.12±0.10	0(0)	3(9.09)	1(3.03)	7.30±0.10
统计量(χ^2 或 t)	1.169	0.519	-0.064	0.705	0.711	0.444	0.196	0.011	2.415
P	0.245	0.606	0.950	0.343	0.481	0.505	0.658	0.916	0.017

表 9 12~18 h 和>18 h 组孕妇产前感染指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	T_1/℃	T_2/℃	WBC/$10^9\cdot L^{-1}$	Neu%	CRP/mg·L^{-1}	PCT/ng·mL^{-1}
12~18 h 组	36.60±0.19	36.73±0.27	11.07±3.28	(78.65±8.20)%	4.69±4.47	0.04±0.02
>18 h 组	36.65±0.22	36.77±0.17	8.60±2.77	(73.69±6.63)%	2.95±3.91	0.05±0.02
统计量(χ^2 或 t)	-0.706	-0.447	2.337	1.905	1.168	-0.337
P	0.485	0.658	0.026	0.066	0.252	0.739

T_1 为入院体温,T_2 为产时体温

表 10 12~18 h 和>18 h 组孕妇产后感染指标及母婴结局比较 [n(%),($\bar{x}\pm s$)]

组别	T/℃	WBC/$10^9\cdot L^{-1}$	Neu%	CRP/mg·L^{-1}	PCT/ng·mL^{-1}	阴道炎	转儿科概率	新生儿脐动脉血 pH
12~18 h 组	36.61±0.24	12.89±4.67	(81.78±8.44)%	26.26±35.93	0.06±0.03	2(11.76)	1(5.88)	7.30±0.12
>18 h 组	36.65±0.19	13.61±7.56	(76.10±112.11)%	37.78±51.48	0.16±0.11	1(6.25)	0(0)	7.30±0.08
统计量(χ^2 或 t)	-0.409	-0.234	1.106	-0.528	-2.372	0.303	0.971	-0.062
P	0.686	0.818	0.286	0.605	0.044	0.582	0.325	0.951

2.4 12~18 h 和>18 h 组孕妇产前、产后感染指标及母婴结局比较

E 组孕妇产前 WBC 及 Neu%均高于 F 组,但是仅 WBC 值差异有统计学意义($P<0.05$),其余各项指标差异均无统计学意义,见表 9。E 组产后 PCT 低于 F 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。E、F 两组孕妇产后均未出现不良结局,其余各项指标及婴儿结局差异均无统计学意义。见表 10。

3 讨论

GBS 为兼性厌氧革兰阳性链球菌,寄生于人体泌尿生殖道及肠道内,是引发生殖道感染,进而导致早产、绒毛膜羊膜炎、胎儿窘迫及新生儿败血症等的重要原因之一[9-10]。PROM 是 GBS 上行性感染的高危因素,破膜时间越长,宫内感染的风险越大,发生母婴不良结局的概率越大。因此,既要降低母婴感染率又要减少胎儿抗生素暴露,恰当的抗生素预防应用时机是一个值得探讨的问题。

有文献报道显示,足月 PROM 孕妇 12 h 予以抗生素治疗的效果优于超 24 h 使用的效果[4]。本组研究细化了时间点,选取 8、12、18 h 3 个时间点进行分析,对应的研究结果为 100%。仅有 1 例新生儿转儿科是因为足月小样儿,并非因为感染。研究中使用抗生素<8 h 及≥8 h 的 2 组病例孕妇分娩前发生感染及母婴不良结局的概率无明显差异;12~18 h 及>18 h 两组病例母婴不良结局概率亦无明显差异。郑玉敏[5]研究显示<12 h 给予抗生素新生儿窒息、肺炎等不良结局的发生率为 48.2%,低于>12 h。笔者研究中 246 例病例发生新生儿转儿科概率为 3.66%,<12 h 给予抗生素转儿科概率为 3.76%,12 h 内给予抗生素并无明显优势。文献中近半数新生儿发生不良结局,可能是产妇入院即疑似绒毛膜羊膜炎,而医师未及早发现、诊断并积极处理,从而影响研究结果。彭兰等[11]的研究显示足月 PROM 孕妇>18 h 给予抗生素新生儿早发型 GBS 感染性疾病发生率为 0。本研究中>18h 组新生儿感染发生率为 0,与其结果一致。

C 组(8~12 h)新生儿脐动脉血 pH 值高于 D 组(>12 h),差异有统计学意义。脐动脉血 pH 值是判断新生儿窒息的指标之一,临界值为 7.20。pH 值越低,胎儿酸中毒程度越重,表明全身脏器缺血性损伤越严重。C、D 两组 pH 均>7.20,未提示新生儿出生时存在异常。因此,破膜 8~12 h 或>12 h 使用抗生素,孕妇分娩前发生感染及母婴不良结局的概率无明显差异。E 组(12~18 h)产前 WBC 及 Neu%均高于 F 组(>18 h),E 组产后 PCT 低于 F 组,WBC 和 PCT 差异有统计学意义。孕妇白细胞计数值从孕中期(第 14~27 周)开始至产后 48 h 可能会出现生理性升高,不能仅根据 WBC 判断是否存在感染[12-13]。生产过程也可

能导致 PCT 应激性升高。E、F 组孕妇产后未出现不良结局,产后 PCT 虽稍高于正常值,但并不提示产后存在感染或其他异常。因此,破膜 12~18 h 或>18 h 使用抗生素,孕妇分娩前发生感染及母婴不良结局的概率无明显差异。

细菌多次与抗生素接触后,对其敏感性逐渐降低,另外,妊娠期应用抗生素可能会改变母体-新生儿肠道菌群,从而导致新生儿罹患免疫系统疾病的概率增加,包括哮喘和新生儿特异性皮炎[14-15]。也有研究显示,相对于妊娠中、晚期未应用抗生素的孕妇,应用抗生素者分娩的新生儿在成长过程中,肥胖发生率显著提高[16]。

参考文献:

[1] American College of Obstetricians and Gynecologists. Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns [J]. Obstet Gynecol, 2011, 117(4): 1019-1027. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318219229b.

[2] 时春艳,漆洪波,杨慧霞. 胎膜早破的诊断与处理指南(2015)[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(1): 161-167.
SHI C Y, QI H B, YANG H X. Guidelines for diagnosis and management of PROM (2015)[J]. Chin J Obstetr Gynecol, 2015, 50(1): 161-167.

[3] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease [J]. BJOG: Int J Obstet Gy, 2017,124(12): e280-e305. DOI: 10.1111/1471-0528.14821.

[4] 刘晓丽, 邓飞越, 钟巧玲. 足月胎膜早破抗生素的应用时机及临床效果观察[J]. 海峡药学, 2018, 30(8): 184-185.
LIU X L, DENG F Y, ZHONG Q L. Application time and clinical effect of antibiotics for prom [J]. Strait Pharm J, 2018, 30(8): 184-185.

[5] 郑玉敏. 胎膜早破对母儿的影响及预防方式分析与研究[J]. 继续医学教育, 2018, 32(10): 112-113. DOI: 10.3969/j.issn.1004-6763.2018.10.058.
ZHENG Y M. Analysis on the effect of PROM on mother and infant and the preventive methods [J]. Continuing Med Educ, 2018, 32(10): 112-113. DOI: 10.3969/j.issn.1004-6763.2018.10.058.

[6] 董晓静, 常青, 李力, 等. 重庆市危重孕产妇预警管理、救治和转诊系统构建与实施[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(5): 539-543. DOI: 10.19538/j.fk2017050124.
DONG X J, CHANG Q, LI L, *et al*. Construction and implementation of early warning management, treatment and referral system for critical pregnant women in Chongqing [J]. Chin J Pract Gynecol Obstet, 2017, 33(5): 539-543. DOI: 10.19538/j.fk2017050124.

[7] BOYER K M, GOTOFF S P. Strategies for chemoprophylaxis of GBS early-onset infections[J]. Antibiot Chemother, 1985, 35: 267-280. DOI: 10.1159/000410380.

[8] SCHRAG S, GORWITZ R, FULTZ-BUTTS K, *et al*. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC[J]. MMWR Recomm Rep, 2002, 51(RR-11): 1-22.

[9] American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion No.712: intrapartum management of intraamniotic infection[J]. Obstet Gynecol, 2017, 130(2): e95-e101.

[10] VORNHAGEN J, ADAMS WALDORF K M, RAJAGOPAL L. Perinatal group B streptococcal infections: virulence factors, immunity, and prevention strategies[J]. Trends Microbiol, 2017, 25(11): 919-931. DOI: 10.1016/j.tim.2017.05.013.

[11] 彭兰, 柴利强, 陈大立, 等. 预防胎膜早破孕妇 B 族链球菌感染的临床方案效果分析[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2016, 35(5): 387-389.
PENG L, CHAI L Q, CHEN D L, *et al*. Effectiveness of clinical protocol for prevention of group B streptococcal infection in women with premature rupture of membranes[J]. J Int Reprod Health Plan, 2016, 35(5): 387-389.

[12] BAUER M E, BAUER S T, RAJALA B, *et al*. Maternal physiologic parameters in relationship to systemic inflammatory response syndrome criteria: a systematic review and meta-analysis[J]. Obstet Gynecol, 2014, 124(3): 535-541. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000423.

[13] LI A W, YANG S, ZHANG J, *et al*. Establishment of reference intervals for complete blood count parameters during normal pregnancy in Beijing[J]. J Clin Lab Anal, 2017, 31(6): e22150. DOI: 10.1002/jcla.22150.

[14] BOOKSTAVER P B, BLAND C M, GRIFFIN B, *et al*. A review of antibiotic use in pregnancy[J]. Pharmacotherapy, 2015, 35(11): 1052-1062. DOI: 10.1002/phar.1649.

[15] STENSBALLE L G, SIMONSEN J, JENSEN S M, *et al*. Use of antibiotics during pregnancy increases the risk of asthma in early childhood[J]. J Pediatr, 2013, 162(4): 832-838.e3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.09.049.

[16] MUELLER N T, WHYATT R, HOEPNER L, *et al*. Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity [J]. Int J Obestet (Lond), 2015, 39(4): 665-670. DOI: 10.1038/ijo.2014.180.

(**收稿**:2019-08-07;**修回**:2019-09-15)
(编辑 张 维)