DOI:10.16016/j.1000-5404.2001.08.014

文章编号:1000-5404(2001)08-0907-03

论著

促胎肺成熟药物对兔母、胎组织感染及妊娠结局的影响

王凤英[1],徐迪雄[2],曹红卫[1],杨 景[3],张觊宇[1],史常旭[1] (第三军医大学附属西南医院:[1]妇产科;[2]医教部;[3]病理学研究所;重庆 400038)

提 要:目的 研究促胎肺成熟药物地塞米松、EGF、TRH对母、胎组织感染及妊娠结局的影响。**方法** 建立孕兔宫内感染模型,分别用地塞米松、EGF、TRH联合先锋霉素Ⅴ治疗,通过光镜观察母、胎组织的感染程度,检查孕兔和胎仔的存亡情况。**结果** 地塞米松治疗组胎肺和胎盘的感染程度明显重于对照组和/或EGF治疗组,子宫感染程度在各组之间无明显差异;地塞米松治疗组孕兔发生早产和胎儿死亡的数量明显多于EGF治疗组,TRH治疗组的胎儿早产和死亡率明显高于EGF治疗组和对照组,母兔死亡仅见于TRH组。**结论** 在宫内感染时,地塞米松治疗可加重母、胎组织感染,引起胎儿早产或死亡,TRH也具有加速早产和导致母、胎死亡的副作用,而EGF不加重感染,对妊娠结局的影响较好。

关键词:感染;早产;治疗
中图法分类号:R714.24;R977.1 **文献标识码**:A

Effects of fetal lung maturation improving drugs on infection of maternal-fetal tissues and outcomes of pregnancy in rabbits

WANG Feng-ying, XU Di-xiong, CAO Hong-wei, YANG Jing, ZHANG Chan-yu, SHI Chang-xu (Department of Obstetrics and Gynecology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To study the effects of fetal lung maturating agents dexamethasone (Dex), EGF, TRH on maternal and fetal infection, and pregnancy outcome. **Methods** The model of intrauterine infection in pregnant rabbits was established and the rabbits were treated with Dex, EGF and TRH in combination with Cefamezin Ⅴ respectively. The degrees of infection of maternal and fetal tissues were observed with light microscope, and the numbers of the rabbits with fetal death and preterm laboring were counted. **Results** The infective degree in fetal lungs and placentas in Dex-treated group was significantly more severe than that in the control group and EGF-treated group. No marked difference was found in uterine infection among these groups. The number of rabbits with fetal death and preterm laboring in Dex-treated group was significantly larger in comparison with that in EGF-treated group. The preterm laboring and fetal death rates were significant higher in TRH-treated group than that in EGF-treated and the control groups. The death of the pregnant rabbits was found only in TRH-treated group. **Conclusion** In model of intrauterine infection, Dex can aggravate the infection in fetuses and their mothers. TRH exerts the side effect of accelerating fetus premature laboring or death. However, EGF does not increase the infective degree in maternal-fetal tissues and possesses a better fetal and maternal outcome.

Key words: infection; premature labor; therapy

已有的研究表明糖皮质激素(Glucocorticoids)、促甲状腺素释放激素(Thyrotropin releasing hormone, TRH)和表皮生长因子(Epidermal growth factor, EGF)均具有促进胎肺成熟的作用,但在感染情况下,产前应用这些激素和因子是否会增加母胎的感染机会或加重感染程度以及对妊娠有无其它影响尚不清楚。本研究通过宫内感染模型,研究地塞米松(Dexamethasone, Dex)、TRH及EGF产前治疗对兔母、胎组织感染及妊娠结局的影响。

1 材料和方法

1.1 宫内感染模型的建立及药物治疗

宫内感染模型的制作及EGF、TRH、Dex等药物的治疗方法参照文献[1]报道的方法。

1.2 标本采集及处理

分别取一侧子宫角和/或子宫中部的胎仔的肺、胎盘(早产者取最后娩出的胎仔肺和胎盘)、子宫组织1~2块,并取部分母兔肺,置于10%福尔马林固定液中,常规切片,伊红、苏木素染色,在光镜下观察胎肺、子宫和胎盘的感染状况。同时留取羊水或宫腔拭子(已早产者)进行细菌培养。

1.3 组织炎性程度分类标准

子宫和肺组织按多核白细胞的浸润程度和范围将感染分为0(无明显感染)、Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ度。具体判断标准如下。

子宫组织:Ⅰ度为炎症局限于粘膜层,中性粒细胞为单个散在分布或成团浸润,坏死甚少,偶见血管充血扩张或出血。Ⅱ度表现为炎症局限于粘膜层,中性粒细胞弥漫或成团浸润,可见较多坏死,多为小片状或在腺腔内见成团脓细胞;少数炎症达浅肌层,但仅见散在的中性粒细胞浸润及血管的充血扩张或出血。Ⅲ度炎症如局限于粘膜层,则可见弥漫成团中性粒细胞浸润伴大片坏死,大量腺腔内出现成团脓细胞,甚至可见粘膜全层坏死,水肿,部分标本炎症达肌层和浆膜层,且有肌间坏死灶,血管充血明显。

肺组织:Ⅰ度可见少量中性粒细胞散在浸润及血管充血扩张或出血,无坏死。Ⅱ度表现为有较多中性粒细胞呈单个散在浸润或两三成群分布,少量血管充血、出血,坏死很少。Ⅲ度为弥漫性中性粒细胞浸润或成团分布,伴肺泡腔内坏死物出现,血管壁周围有围管性中性粒细胞浸润,腔内也可见随血运而来的中性粒细胞。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(39700149)
作者简介:王凤英(1965-),女,四川省高县人,博士研究生,副主任护师,主要从事围产期胎儿/新生儿治疗和护理方面的研究,发表论文16篇。电话:(023)68754557
收稿日期:2000-12-21;修回日期:2001-04-12

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

胎盘:感染标准参照有关文献[2]。

1.4 羊水培养

取羊水 1 μl 用两线法接种于培养平皿或宫腔拭子直接涂于平皿,37 ℃,培养 3 d,观察细菌生长情况,并通过革兰氏染色鉴定细菌种类。

1.5 统计学分析

感染资料通过计算机进行等级资料秩和检验统计分析,胎儿早产和死亡数据采用四格表精确概率法统计。

2 结果

2.1 组织的感染程度

地塞米松治疗组胎肺的感染程度明显重于 EGF 治疗组($P<0.01$)及对照组($P<0.01$),EGF 治疗组、TRH 治疗组与对照组比较无明显差异。

地塞米松组胎盘感染程度也明显重于对照组,EGF 治疗组、TRH 治疗组与对照组无统计学差异,见表 1。

表 1 胎盘的感染程度

Tab 1 Degree of infective in placenta

Grade	Group			
	TRH-treated	EGF-treated	Dex-treated	Control *
0	0	0	0	1
Ⅰ	4	7	2	6
Ⅱ	3	6	5	3
Ⅲ	2	0	5	0

*: $P<0.05$ *vs* Dex-treated group

在子宫组织,虽然各组的感染程度无统计学差异($P>0.05$),但地塞米松组的组织坏死现象更常见、更明显,见图 1。母兔肺多表现为Ⅱ~Ⅲ度感染,但地塞米松和 TRH 治疗组炎性反应更重,常可见肺实变征象,见图 2。

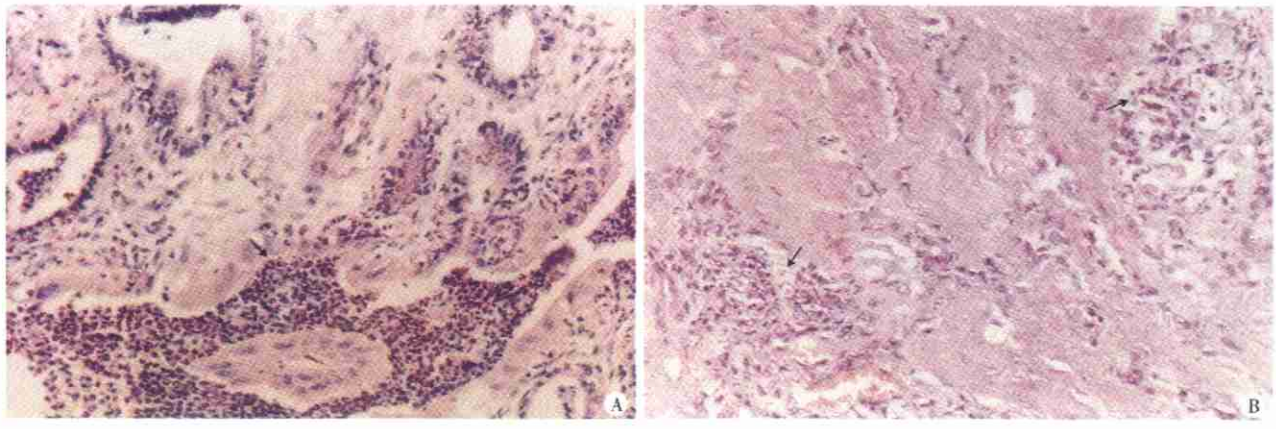


图 1 子宫的光镜图像(×200)

A:地塞米松治疗组子宫粘膜层可见大片组织坏死;B:地塞米松治疗组子宫肌层坏死

Fig 1 Morphology of uterine tissues under light microscope(×200)

A: Massive necrosis in mucous layer of uteri in Dex-treated group; B: Necrosis in muscular layer of uteri in Dex-treated group

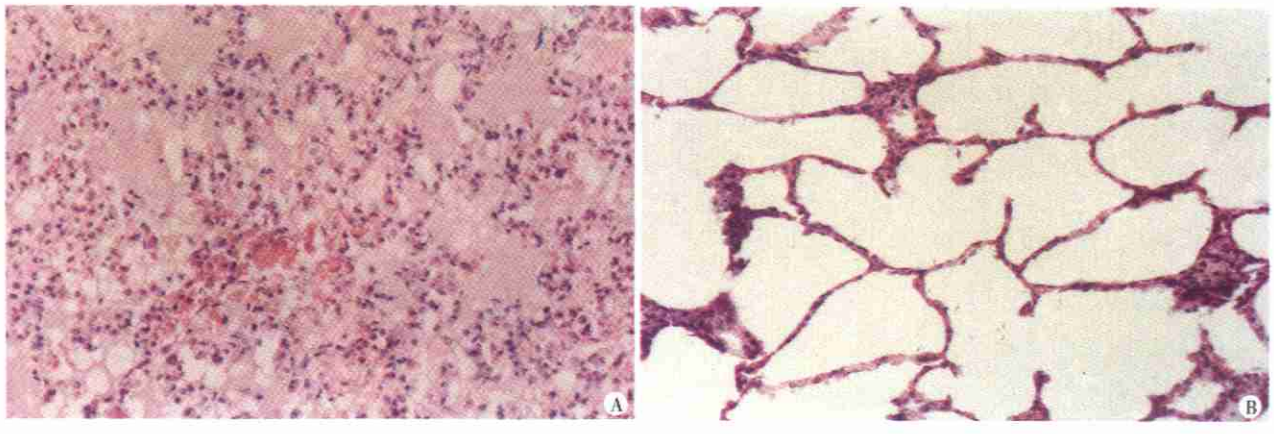


图 2 母肺的光镜图像(×200)

A:母肺实变征象(TRH 治疗组);B:轻度感染的母肺(对照组)

Fig 2 Morphology of maternal lungs under light microcope(×200)

A: Consolidation in TRH-treated maternal lung; B: Low-grade infection in maternal lung in the control group

2.2 母胎存活情况及羊水培养结果

早产及胎儿存亡情况见表 2,其中,地塞米松治疗组孕兔发生胎儿早产和死亡的数量明显多于 EGF 治疗组,TRH 治疗组的胎儿早产和胎儿死亡数明显高于 EGF 治疗组和对照组。TRH

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

治疗组有两只孕兔分别在细菌接种后 41 h 和 66 h 死亡，其余孕兔均存活 72 h 以上(至剖宫取胎)。

羊水或宫腔拭子的培养结果见表 2，培养出的细菌均为革兰氏阴性杆菌。其中，TRH 治疗组 2 例母兔死亡者未进行细菌培养。

表 2　细菌接种 72 h 后的胎儿结局及羊水培养结果

Tab 2　Outcome of pregnancy and results bacterial culture of amniotic fluid 3 d after bacterial inoculation into uterine cavity

Group	n	Amniotic fluid culture		Number of preterm laboring or fetal death
		+	−	
EGF-treated	8	3	5	1
TRH-treated	6	4	0	6△△*
Dex-treated	7	6	1	6△
Control	6	3	3	1

△：$P<0.05$，△△：$P<0.01$ *vs* EGF-treated group；

*：$P<0.05$ *vs* control

3　讨论

3.1　药物对组织感染的影响

产前母体给予糖皮质激素治疗是临床用以加速胎儿肺发育成熟和预防新生儿呼吸窘迫征的常用方法，但研究表明早产的相当一部分原因与感染有关，且常伴有胎膜早破，在这种情况下，使用糖皮质激素是否会加重感染一直存在争议。有人认为糖皮质激素治疗不会加重母、胎感染，但不少临床研究发现，糖皮质激素在感染情况下不仅不能改善早产儿肺部疾病，还可能降低抗生素的效果，导致感染加重甚至显著增加新生儿败血症的发生[3~5]。

地塞米松属于糖皮质激素，在本研究中，我们发现地塞米松治疗组的胎肺感染程度明显重于 EGF 治疗组和对照组，胎盘感染程度重于对照组，6/7 的孕兔羊水或宫腔拭子培养有细菌生长。虽然子宫组织的感染程度在组间无统计学差异，但仍显示出地塞米松治疗组有重于其它组的倾向，如果进一步扩大样本含量，这种差异性可能变得明显。因此，本研究进一步证实糖皮质激素确能加重母胎尤其是胎儿组织的感染。

TRH 治疗组母兔肺感染程度严重，羊水培养均为阳性。但该治疗组的胎盘、胎肺及子宫的感染程度与其母肺感染情况及羊水培养结果不尽一致，其原因可能系这些组织多有不同程度的自溶(胎仔或母兔提前死亡)，从而影响了对感染分度的确切判断所致。

3.2　药物对妊娠母胎生存的影响

地塞米松组除一只 4.5 kg 孕兔未发生早产和胎儿死亡外(可能与注入的细菌浓度相对较低有关)，其余孕兔均发生早产或死亡。早产发生的原因可能与感染引起的母胎应激反应及地塞米松自身的副作用有关。已有的研究表明宫内感染可引起 IL-1、IL-6、TNFα 等细胞因子明显升高，母体和胎儿肾上腺皮质激素合成显著增加。上述细胞因子可诱发早产[6]，同时，糖皮质激素能刺激胎盘细胞色素 17α-羟化酶 mRNA 表达、增加前列腺素合成并可引起子宫收缩活动[7]。

TRH 治疗组全部发生早产或胎死宫内，且伴有母兔死亡，胎儿无一例存活，这一结果出乎预期之外。其原因是与 TRH 自身的副作用有关还是与感染有关尚需进一步研究。最近的临床资料证明 TRH 不仅可使母体出现甲状腺机能亢进症状[8]，还具有明显升高血压的作用[9]。

EGF 治疗组的早产率和胎儿死亡率最低。EGF 的这种保护作用可能与其能够广泛地促进上皮细胞分化和成熟、促进胎盘胎儿生长发育、且具有一定的免疫功能[10]有关。

综上所述，我们认为在感染情况下，母体使用糖皮质激素预防早产儿呼吸窘迫综合征不仅有加重感染的可能，且可能加速早产的发生，因此，临床应谨慎用药。TRH 对母胎结局具有严重影响，是否适合临床应用值得怀疑。本研究初步显示 EGF 不仅能促进胎儿肺组织结构发育(详细资料见另文)，且对感染的影响较小，母、仔结局也最好，有可能成为新的防治新生儿呼吸窘迫征的临床治疗手段，但尚需进一步研究。

参考文献：

[1] 王凤英，徐迪雄，杨　晋，等.地塞米松、TRH、EGF 对宫内感染模型未成熟胎肺的影响[J].第三军医大学学报，2001，23(6)：667－669.

[2] 森崎純子.早産の原因としての絨毛膜炎に關する基楚的及び臨床的研究[J].日本産科婦人科学会雜誌，1992，44(1)：41－48.

[3] Leitich H, Egarter C, Reisenberger K, *et al*. Concomitant use of glucocorticoids: a comparison of two metaanalyses on antibiotic treatment in preterm premature rupture of membranes[J]. Am J Obstet Gynecol，1998，178(5)：899－908.

[4] Vermillion S T, Soper D E, Chasedunn-Roark J, *et al*. Neonatal sepsis after betamethasone administration to patients with preterm premature rupture of membranes[J]. Am J Obstet Gynecol，1999，181(2)：320－327.

[5] Elimian A, Verma U, Canterino J, *et al*. Effectiveness of antenatal steroids in obstetric subgroups[J]. Obstet Gynecol，1999，93(2)：174－179.

[6] Hirsch E, Blanchard R, Mehta S P, *et al*. Differential fetal and maternal contributions to the cytokine milieu in a murine model of infection-induced preterm birth[J]. Am J Obstet Gynecol，1999，180(2)：429－434.

[7] Ma X H, Wu W X, Nathanielsz P W. Differential effects of natural and synthetic glucocorticoids on cytochrome 17α-hydroxylase(P-45017α) and cytochrome P-450 side-chain cleavage(P-450scc) messenger ribonucleic acid in the sheep placenta[J]. Am J Obstet Gynecol，1999，180(5)：1 215－1 221.

[8] 茨　聡.薬物による胎兒肺成熟促進療法[J].周産期医学，1998，28(4)：455－458.

[9] Tan A S, Hsu C D, Marder S, *et al*. Is maternal thyrotropin releasing hormone administration safe in the pregnant women with preeclampsia[J]. Am J Perinatol，1997，14(1)：5－6.

[10] Hundertmark K, Lorenz U, Weitzel H K, *et al*. Effect of epidermal growth factor on enzymes of phospholipid biosythesis *in lung and liver of* fetal rat *in vivo* and *vitro*[J]. Horm Metab Res，1999，31(1)：8－13.

（编辑　潘式文）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net