

- panding world of small RNAs [J]. *Nature*, 2008, 451 (7177):414-416.
- [15] 董婉维,孙开来,郑志红. RNA 干扰技术在基因治疗中的应用进展[J]. *现代生物医学进展*, 2009, 9(6):1174-1177.
- [16] Anesti AM, Coffin RS. Delivery of RNA interference triggers to sensory neurons in vivo using herpes simplex virus[J]. *Expert Opin Bio Ther*, 2010, 10(1):89-103.
- [17] Khaliq S, Khaliq SA, Zahur M. RNAi as a new therapeutic strategy against HCV[J]. *Biotechnol Adv*, 2010, 28(1):27-34.
- [18] Subramanya S, Kim SS, Manjunath N. RNA interference-based therapeutics for human immunodeficiency virus HIV-1 treatment: synthetic siRNA or vector-based shRNA[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2010, 10(2):201-213.
- [19] Katakowski JA, Palliser D. SiRNA-based topical microbicides targeting sexually transmitted infections[J]. *Curr Opinion Mole Thera*, 2010, 12(2):192-202.
- [20] Pan Q, Tilanus HW, Janssen HL. Prospects of RNAi and microRNA-based therapies for hepatitis C [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2009, 9(6):713-724.
- [21] Tang Q, Li B, Woodle M, et al. Application of siRNA against SARS in the rhesus macaque model[J]. *Methods Mol Biol*, 2008(442):139-158.
- [22] Rassouli FB, Matin MM. Gene silencing in human embryonic stem cells by RNA interference[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 390(4):1106-1110.
- [23] 程建国, 霞明, 文峰. MTA1 靶向 RNA 干扰对人肝癌 HepG2 细胞生物学行为影响的研究[J]. *重庆医学*, 2010, 39(14):1824-1826.
- [24] 李高峰, 王宏梅, 陈龙华. RNAi 对肝癌细胞放射增敏的实验研究[J]. *重庆医学*, 2010, 39(12):1492-1496.
- [25] Rao DD, Senzer N, Cleary MA. Comparative assessment of siRNA and shRNA off target effects: what is slowing clinical development [J]. *Cancer Gene Ther*, 2009, 16(11):807-810.
- [26] 黄环, 吴永忠. RNA 干扰技术及其在肿瘤研究中的进展[J]. *重庆医学*, 2008, 37(2):198-200.

(收稿日期:2010-09-10 修回日期:2010-10-10)

· 综 述 ·

## 新生儿早发败血症相关高危因素的研究进展

邓洪涛<sup>1</sup>, 周敏<sup>1</sup>综述, 王家蓉<sup>2</sup>审校

(1. 四川省广安市人民医院儿科 638000 2. 重庆医科大学附属儿童医院新生儿科 400014)

**关键词:** 婴儿, 新生儿; 出血性败血症; 危险因素

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.09.036

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)09-0916-02

新生儿败血症是导致新生儿死亡的重要原因, 发生率占活产儿的 0.1%~1.0%, 占极低体重质量儿的 16.4%, 病死率为 10%~50%<sup>[1]</sup>。其中早发败血症多见, 对新生儿造成的危害也较严重。而新生儿败血症尤其是日龄越小的新生儿往往缺乏典型的临床表现, 如果能够明确具有感染相关高危因素的高危新生儿, 对其在早期进行感染筛查, 争取在感染的早期即给予相应处理, 可以降低其危害。本文对新生儿早发败血症相关的高危因素的研究进展进行综述。

### 1 定义

当前对早发败血症的定义标准还存在争议, 有学者主张定义为生后 72 h 内发生的败血症<sup>[2]</sup>, 有学者主张定义为生后小于 7 d 内发生的败血症<sup>[3]</sup>, 但都一致认为感染的来源是来自宫内或在胎儿分娩的过程中获得。

### 2 常见病原

与早发性感染密切相关最常见的细菌微生物包括 B 族链球菌、大肠埃希菌、流感嗜血杆菌和李斯特菌<sup>[4]</sup>。新生儿败血症往往缺乏典型症状, 故早期容易被忽视, 主要表现为少吃、少哭、少动、黄疸、体重不增、体温异常等<sup>[1,5-6]</sup>。

### 3 高危因素

**3.1 早产和低出生体重** 早产和低出生体重在临床的发生上有一定关系。据调查, 在低体重质量儿中, 早产占 62.5%, 早产儿中的 37.5% 属于低体重质量儿<sup>[7]</sup>。早产儿或低出生体重质量儿由于身体各个系统、器官的发育成熟度常较足月儿和正常体重质量儿差, 无论是非特异性还是特异性免疫力均较差, 因此发生感染的概率更高。另外早产也提示胎儿发生宫内感染[巨

细胞病毒(CMV)、单纯疱疹病毒(HSV)、乙型肝炎病毒、弓形虫等]的可能性, 因为早产发生的一个重要因素就是胎盘炎症引起的大量促炎性细胞因子的释放, 从而导致前列腺素的大量合成和释放, 而前列腺素可以促进子宫收缩, 导致分娩发动。另外早产儿更可能需要侵入操作, 如脐导管插管, 增加了感染风险。

有资料表明随着出生体质量和胎龄的降低, 发生败血症的风险会相应增加<sup>[8]</sup>。有学者在对大肠埃希菌早发败血症的研究中发现, 2/3 的患儿为早产<sup>[9]</sup>, 提示早产是早发败血症最大的风险, 只要控制早产的发生即可控制早发大肠埃希菌感染的发生。

**3.2 尿道生殖道感染** 在正常情况下, 在尿道生殖道也会有一些细菌的定植, 但它们会保持平衡状态, 不会引起感染。但在某些因素如妊娠打破这个平衡后, 就会使某些细菌生长占优势, 导致疾病的发生。在西方发达国家, 最常见的导致妇女尿道生殖道感染的细菌是 B 族链球菌。它可以引起孕妇无症状性的菌尿、羊膜炎、子宫内膜炎、尿路感染, 还可在产前或产时通过垂直传播的方式感染胎儿, 因而引起早发败血症的最主要病原。有研究发现尿道生殖道的定植细菌与新生儿败血症有着明显的联系, 且越到孕晚期, 相关性越高<sup>[10]</sup>。但是近年有研究却发现母亲生殖道分泌物培养出的主要细菌和早发败血症患儿血培养出的主要细菌之间的关联并不明显<sup>[11]</sup>。

**3.3 胎膜早破** 目前对胎膜早破发生的具体机制还不是很清楚, 目前认为主要与细菌感染有关, 因为很多生殖道定植细菌如 B 族链球菌、大肠埃希菌等可以产生分解胎膜胶原蛋白的

磷脂酶 A, 导致胎膜结构的破坏。胎膜早破导致产道的正常防御机制被破坏, 病原菌逆行, 引起羊水感染及绒毛膜羊膜炎, 胎儿接触或吞咽感染羊水后发生感染, 另外胎膜早破也增加了发生早产的风险。胎膜早破的时间越长, 发生感染的风险越大。因此临床认为胎膜早破时间超过 18 h, 发生败血症的风险明显升高, 就可以对出生后的新生儿给予抗生素预防性治疗。Herbst 等<sup>[12]</sup>研究发现, 随着胎膜早破时间增加, 新生儿败血症发生率几乎相应成直线增加, 并且每增加 6 h, 优势比就增加 1.29, 但是没有一个具体时间阈值, 即胎膜破裂时间超过这个值之后败血症风险明显增加。

**3.4 绒毛膜羊膜炎** 绒毛膜羊膜炎多由生殖道细菌上行感染造成, 在孕妇可表现为发热, 阴道分泌物发臭, 子宫压痛, 母亲及宫内胎儿心动过速, 血象增高, 在产后可通过对胎盘进行病检发现炎性细胞浸润。许多研究发现它与早发败血症的关系非常密切。Yancy 等<sup>[13]</sup>发现阴道 B 族链球菌是绒毛膜羊膜炎的重要致病菌。朱敏等<sup>[14]</sup>认为 B 族链球菌对绒毛膜吸附和穿透力最强, 危害最大, 可上行感染胎盘胎膜。胎膜早破与绒毛膜羊膜炎相辅相成, 一方面绒毛膜羊膜炎易造成胎膜早破; 另一方面胎膜早破后细菌可直接经阴道、宫颈口进入羊膜腔, 加重感染。

雷志英等<sup>[15]</sup>对发生胎膜早破且排除其他病理妊娠的胎盘送病理检查, 以 64 例绒毛膜羊膜炎作为观察组, 67 例无胎盘胎膜病变作为对照组, 分别对各组新生儿出生后的情况进行观察, 结果发现在观察组中有 4 例发生早发败血症, 而对照组中无 1 例发生早发败血症, 二者之间差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。有研究发现绒毛膜羊膜炎在新生儿败血症的优势比为 6.43, 并提出对于发生绒毛膜羊膜炎的孕妇分娩的新生儿在出生后应接受败血症的诊断性评估, 并且接受经验性治疗, 直到排除感染<sup>[10]</sup>。

**3.5 产时发热** 孕妇分娩时发热 (体温大于  $37.5^{\circ}\text{C}$ ) 与新生儿早发感染有着密切的关系。有学者统计发现它在新生儿败血症的优势比为 4.05, 且发热的高度与感染可能性的大小无明显联系<sup>[10]</sup>。有学者发现有 57.7% 的早发败血症患儿的母亲有产时发热<sup>[16]</sup>。鉴于它与新生儿早发感染的密切关系, 1992 年美国儿科学会把它定为给与孕妇预防性抗生素治疗的一个标准之一, 以降低胎儿发生早期感染的概率。

**3.6 产前阴道检查** 产前多次阴道检查可以增加外源性细菌感染生殖道的风险, 尤其是无菌措施没有保证的情况下, 这在发展中国家尤其是农村较多见。有研究发现它在新生儿早期细菌感染的优势比为 2.9<sup>[17]</sup>。有学者提出把临近分娩时进行过 1 次污染性或 3 次无菌性的阴道检查作为新生儿发生早期感染的重要高危因素之一, 若再具有其他危险因素时, 出生后应立即进行败血症筛查<sup>[18]</sup>。

**3.7 羊水发臭或粪染** 羊水发臭是羊水感染的表现, 而胎粪也会增加羊水细菌感染率, 有学者对 II 度混浊以上的羊水进行细菌培养, 阳性率为 68.3%<sup>[15]</sup>。当胎儿置身于感染的羊水中或者吞入感染或粪染的羊水后, 都会使宫内感染概率大大增加。有学者提出把此作为新生儿发生早期感染的重要高危因素之一<sup>[18]</sup>。

**3.8 产前长时间使用过抗生素** 孕妇分娩前长时间使用抗生素可以导致新生儿发生早期感染的风险增加。但原因尚不清楚, 考虑可能的原因有: (1) 分娩前长时间使用抗生素的孕妇往往本身就存在明显感染, 而致病菌同样可以通过血行途径透过胎盘屏障侵犯胎儿; (2) 长时间使用抗生素可以引起孕妇生殖

道一些机会致病菌的大量增生繁殖。有研究证实分娩前持续使用抗生素超过 8 h 或使用两种以上的抗生素 (除外剖宫产前预防性使用抗生素) 的孕妇分娩的新生儿发生早发败血症的风险明显增高<sup>[19]</sup>。另外有研究发现在西方发达国家最近 10 年广泛实行的高危孕妇产前抗生素预防措施, 尽管降低了新生儿早期 B 族链球菌感染的发生率, 却导致了其他细菌 (如大肠埃希菌) 感染的增加, 尤其是低体质量儿表现更明显, 是导致新生儿发生耐药菌感染的独立危险因素<sup>[20]</sup>。

**3.9 围生期窒息** 胎儿在宫内或生后 7 d 内发生严重窒息时可以增加新生儿发生感染的风险, 因为缺氧可以导致一些黏膜屏障功能的破坏, 防御细菌感染的能力下降。另外发生围生期窒息的一个重要病因是胎盘病变, 而在发生宫内感染导致胎盘的炎症时, 可以导致胎儿宫内的供氧障碍。有学者提出把此作为新生儿发生早期感染的重要高危因素之一<sup>[18]</sup>。

#### 4 意 义

对于那些具有高危因素的新生儿, 要高度警惕早期感染的发生。可以在出生后对其进行感染方面的筛查, 而不必待其出现临床症状。如 Chacko 和 Soh<sup>[21]</sup>提出, 当孕妇出现胎膜破裂时间延长、发臭的羊水、助产操作和母亲尿路感染 4 个高危因素时, 就应当对出生后的新生儿进行败血症筛查。甚至对于那些具有多个高危因素的新生儿, 可以在出生后进行临床观察的同时即给予抗生素预防治疗。如 Sanker<sup>[18]</sup>认为当患儿同时具有以下 3 个因素或仅有第 3 条时即可给予抗生素治疗: (1) 低出生体质量或早产; (2) 在分娩前 2 周, 孕母有发热且有细菌感染的证据; (3) 羊水有臭味或胎粪污染; (4) 胎膜早破时间大于 24 h; (5) 临近分娩时进行过 1 次污染性或 3 次无菌性的阴道检查; (6) 产程延长 (第 1 和第 2 产程的总时间大于或等于 24 h); (7) 围生期窒息 (生后 1 min Apgar 评分小于 4 分)。

对于早发败血症, 能够早期识别高危患儿, 并且给予相应的处理, 势必将会大大降低其带来的危害。

#### 参考文献:

- [1] 余加林. 新生儿败血症的诊断和治疗[J]. 实用儿科临床杂志, 2005, 20(2): 100-102.
- [2] Shani L, Weitzman D, Melamed R, et al. Risk factors for early sepsis in very low birth weight neonates with respiratory distress syndrome[J]. Acta Paediatr, 2008, 97(1): 12-15.
- [3] Kuruvilla KA, Pillai S, Jesudason M. Bacterial profile of sepsis in a neonatal unit in south India[J]. Indian Paediatr, 1998, 35(9): 851-858.
- [4] Kristóf K, Kocsis E, Nagy K. Clinical microbiology of early-onset and late-onset neonatal sepsis, particularly among preterm babies[J]. Acta Microbiol Immunol Hung, 2009, 56(1): 21-51.
- [5] 黄勇. 新生儿败血症发病危险因素的 Logistic 回归分析[J]. 温州医学院学报, 2008, 38(3): 273-275.
- [6] Sankar MJ, Agarwal R, Deorari AK, et al. Sepsis in the newborn[J]. Indian J Paediatr, 2008, 75(3): 261-266.
- [7] McDonald SD, Han Z, Mulla S, et al. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization twins: a systematic review and meta-analyses[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2010, 148(2): 105-113.
- [8] Oddie S, Embleton SD. Risk factors for (下转第 936 页)

1/6 000<sup>[1]</sup>。2010 年 1~5 月本科发现 2 例胎儿颈部 NCH。

## 1 临床资料

病例 1:40 岁,孕 40 周。彩超检查:单胎,头位,双顶径 89 mm,于胎儿颈胸部围绕多个囊肿,其中 1 个大小约 67 mm×39 mm,壁较厚,内有网状分隔。CDFI:无明显血流信号。其他部位未见明显异常,胎心胎动好,胎盘前壁,羊水最大深度 73 mm,内透声好,胎儿颈肩部被囊肿包裹(封 3 图 1)。超声诊断:(1)宫内晚孕头位单活胎;(2)胎儿颈肩部 NCH。诊断经产后证实,产后婴儿颈、肩、胸等部位可见多个大小不等肿块,见封 3 图 2。

病例 2:28 岁,孕 16 周。彩超检查:单胎,臀位,双顶径 42 mm,于胎儿头皮、颈部至胸壁可见 1 个囊肿,大小约 125 mm×63 mm,壁较厚,内有一光带分隔。CDFI:无明显血流信号。胎心胎动好,胸腔及腹腔可见不规则液性暗区,范围分别约 19 mm×12 mm、21 mm×9 mm,左右肾集合系统分离分别约 7、10 mm。胎盘左侧后壁,羊水最大深度 11 mm,内透声好(封 3 图 3)。超声诊断:(1)宫内中孕臀位单活胎;(2)胎儿头皮、颈部至胸壁 NCH;(3)双肾微量积水;(4)羊水过少。诊断经引产后病理证实。

## 2 讨 论

胎儿 NCH 为先天性淋巴系统疾病,多有染色体异常,其发生率在 8%以下<sup>[2]</sup>,可能和胎儿淋巴与血液循环交界部位发育异常有关。在胎儿生长发育过程中,孕 10 周左右淋巴系统开始渐渐发育,由分散的原始淋巴延伸、分支形成淋巴管,至孕 14 周左右淋巴管发育完全,并与颈动脉窦相通。在颈部淋巴管与颈动脉窦相通之前,相当于孕 12~14 周,可有少量淋巴液淤积在颈部皮肤下,出现暂时的回流障碍,形成暂时性的颈部皮肤与其下方结缔组织之间的颈部透明隔增厚<sup>[3]</sup>,一般在孕 14 周后消失。由于颈部淋巴管、颈动脉窦发育不良等种种原因,使之交通延迟或阻塞,较多淋巴液淤积在颈部皮肤之下,出现淋巴回流障碍,可使透明层进一步增厚,严重者导致淋巴管扩张而形成 NCH,更甚则继发周围组织水肿、全身水肿。

NCH 病理改变主要为淋巴管扩张、增生和结构紊乱。NCH 最常见于颈部,约占 95%,其余肩部、胸背部、肢体、大网膜、肠系膜、纵隔等约占 5%<sup>[4-5]</sup>。NCH 根据囊肿内部有无分隔分为有分隔型和无分隔型两种<sup>[6]</sup>。NCH 超声声像图特征<sup>[6]</sup>:胎儿颈部环绕一囊肿,大小不一,形态不一,圆形、椭圆形、不规则,壁光滑或厚或薄,囊内液体回声均匀,透声好,多数可见光带分隔,呈多房性。少数无分隔,位于肢体多数呈多房性。彩色多普勒在囊肿内一般不能探及彩色血流信号。胎儿常常伴有胸腔积液、腹腔积液等。无分隔型常常位于颈部左右侧,体积多数较小,多数不伴其他畸形。超声检查可以及早发现此病,早诊断、早处理,对于优生优育具有重要的意义。

## 参考文献:

- [1] 詹姆斯. 高危妊娠:处置的选择[M]. 2 版. 北京:北京科学出版社,2001:506-507.
  - [2] Vaknim Z, Reish O, Ben-Ami I, et al. Prenatal diagnosis of sex chromosome abnormalities: the 8-year experience of a single medical center[J]. Fetal Diagn Ther, 2008, 23(1): 76-81.
  - [3] 周永昌, 郭万学. 超声医学[M]. 5 版. 北京:科技文献出版社,2006:977-978.
  - [4] Goldsteira I, Leibovitz Z, Noi-Nizri M. Prenatal diagnosis of fetal chest lymphangioma[J]. J Ultrasound Med, 2006, 25(11): 1437-1440.
  - [5] Teixeira L, Castro M, Leite J, et al. Mesenteric cystic lymphangioma[J]. Prenat Diagn, 2007, 27(5): 479-480.
  - [6] Graesslin O, Derniaux E, Alanio E, et al. Characteristics and outcome of fetal cystic hygroma diagnosed in the first trimester[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2007, 86(12): 1442-1446.
- (收稿日期:2010-08-22 修回日期:2010-10-10)
- 
- (上接第 917 页)
- early onset neonatal group B streptococcal sepsis: case-control study[J]. BMJ, 2002, 325(7359): 308.
- [9] Schrag SJ, Hadler JL, Arnold KE, et al. Risk factors for invasive, early-onset escherichia coli infections in the era of widespread intrapartum antibiotic Use[J]. Pediatrics, 2006, 118(2): 570-576.
  - [10] Benitz E, Gould JB, Druzin ML. Risk factors for early-onset group B streptococcal sepsis: estimation of odds ratios by critical literature review[J]. Pediatrics, 1999, 103(6): e77.
  - [11] Kerur BM, Vishnu Bhat B, Harish BN. Maternal genital bacteria and surface colonization in early neonatal sepsis[J]. Indian J Pediatr, 2006, 73(1): 29-32.
  - [12] Herbst A, Kallen K. Time between membrane rupture and delivery and septicemia in term neonates[J]. Obstet Gynecol, 2007, 110(3): 612-618.
  - [13] Yancey MK, Duff P, Clark P, et al. Peripartum infection associated with vaginal group B streptococcal colonization[J]. Obstet Gynecol, 1994, 84(5): 816-819.
  - [14] 朱敏, 范建霞, 程利南. 围生期 B 族链球菌感染的研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2005, 40(2): 137-141.
  - [15] 雷志英, 黄海妮, 李卫. 足月妊娠胎膜早破绒毛膜羊膜炎与新生儿疾病相关性的临床研究[J]. 中国妇产科临床杂志, 2008, 7(9): 4.
  - [16] Ben Hamida Nouaili E, Harouni M, Chaouachi S. Early-onset neonatal bacterial infections: a retrospective series of 144 cases[J]. Tunis Med, 2008, 86(2): 136-139.
  - [17] Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ, et al. Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: a multicenter case-control study[J]. Pediatrics, 2000, 105(1 Pt 1): 21-26.
  - [18] Sanker MJ, Agarwal R, Deorari AK. Sepsis in the New-born[J]. Indian J Pediatr, 2008, 75(3): 72-75.
  - [19] Shani L, Weitzman D, Melamed R. Risk factors for early sepsis in very low birth weight neonates with respiratory distress syndrome[J]. Acta Padiatr, 2008, 97(1): 12-15.
  - [20] Bizzarro MJ, Dembry LM, Baltimore RS, et al. Changing patterns in neonatal Escherichia coli sepsis and ampicillin resistance in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis[J]. Pediatrics, 2008, 121(4): 689-696.
  - [21] Chacko B, Sohi I. Early onset neonatal sepsis[J]. Indian Pediatr, 2005, 72(1): 23-26.
- (收稿日期:2010-09-27 修回日期:2010-10-13)