



全国围产医学与妇幼保健学术会议

专家讲义

妊娠合并妇科肿瘤

广州市第二人民医院 王沂峰

妊娠合并子宫肌瘤

•妊娠合并子宫肌瘤是较为常见的妊娠合并症，其发生率为0.3%~ 2.6%。近年由于晚婚、高龄分娩的增多，其发生率有上升趋势。

妊娠对子宫肌瘤的影响

•肌瘤位置的变化：子宫体部肌瘤可随宫壁的伸展发生上下或左右移位；肌壁间肌瘤可突向子宫表面；等。

•肌瘤增大、变软：妊娠早期，子宫肌瘤细胞肥大水肿，肌瘤生长较快，质地变软，有时因明显软化致子宫肌瘤与周围肌层的界限不清，如在妊娠前未确诊子宫肌瘤，就有漏诊的可能。

•肌瘤退行性变、坏死：以表现为出血坏死的红色变性较多见（40%），多为>6cm的肌瘤，多发生在孕中晚期；

•肌瘤蒂扭转：可见于带蒂的浆膜下肌瘤。蒂扭转时，产妇出现急性腹痛和局部压痛；

子宫肌瘤对妊娠的影响

•流产、早产：自然流产的发生率为20%~ 30%，较无肌瘤者高2~ 3倍；除巨大肌瘤压迫外，早产率与一般妊娠无显著差异；

•胎位异常、胎儿变形及FGR：由于肌瘤机械性阻碍，胎儿活动受限可引起胎位异常；偶可因肌瘤的压迫而导致胎儿变形和FGR；

•子宫扭转：子宫体部一侧如有肌瘤时，重心不均，随妊娠宫颈软化有可能发生子宫扭转；

•胎盘异常：肌瘤可使相邻部位蜕膜发育不良，影响孕卵着床而出现前置胎盘或胎盘早期剥离，分娩时胎盘粘连；

•产程延长：分娩过程中，肌瘤使子宫收缩功能失常，引起原发或继发性子宫收缩乏力，以致产程延长；

•产后子宫出血：由于肌瘤的存在，妨碍子宫收缩，尤其粘膜下子宫肌瘤，产后出血量明显增多；

•产褥感染：

妊娠合并子宫肌瘤的诊断

•既往史

•严格产前检查

•B超：早期诊断，动态观察

•注意：宫体部尤其后壁肌瘤不易发现

妊娠合并子宫肌瘤的处理

•妊娠前子宫肌瘤的处理：肌瘤是否影响受孕取决于肌瘤生长部位、大小及数目。肌瘤患者不孕率约为22%~ 32%，以粘膜下肌瘤不孕率最高。

•多次流产史或长期不孕者可可行子宫肌瘤剔除术，术后可望改善生育功能，并可预防妊娠后肌瘤发生的各种并发症，术后避孕半年即可怀孕。

妊娠或产褥期合并子宫肌瘤红色变性：

•肌瘤红色变性，多发生于妊娠中、晚期或产褥期，表现为急性剧烈腹痛、发热、肌瘤增大伴有压痛，伴白细胞升高等。

•确诊后，应首先给予保守治疗，包括：卧床休息；充分静脉补液及一般支持治疗；适当给予镇静剂、止痛剂；下腹部放置冰袋；有宫缩者予以保胎治疗；应用抗生素预防感染。

•若保守治疗失败，可考虑对变性的肌瘤予以剔除。若术中出血不多，妊娠仍可继续至足月。

剖宫产同时行子宫肌瘤剔除术

•带蒂浆膜下肌瘤、靠近剖宫产子宫切口容易剔除的肌瘤或不太大的浆膜下肌瘤在剖宫产同时行可行肌瘤剔除术；

•大型子宫肌瘤在剖宫产同时行子宫肌瘤剔除术，平均出血量比同期单行剖宫产者仅增加100~200ml，手术难度无明显增加。如肌瘤为单个，剔除后90%患者不致复发，多发性肌瘤约半数以上未复发，因而他们认为剖宫产同时剔除肌瘤是有价值的。

不主张在剖宫产同时行肌瘤摘除术的理由：

•①妊娠时子宫壁血流丰富，剖宫产时剔除肌瘤出血活跃，甚至难以控制，且有增加产后出血或感染的可能；

•②胎儿娩出后，子宫收缩变形，肌瘤位置改变，肌瘤与周围界限不清，增加了手术难度；

•③产后肌瘤可缩小，一般多。如有必要切除肌瘤者，可待产后月经回复后再行子宫肌瘤剔除术或子宫切除术为宜。

妊娠期子宫肌瘤剔除术

目前均不主张在妊娠期行肌瘤剔除术：

•妊娠期血供丰富，肌瘤剔除时出血活跃，且止血困难；

•妊娠期子宫肌瘤充血变软，边界不清，手术时亦难以辨识肌瘤的确切位置；

•有发生流产、早产的可能；

•产后肌瘤多逐渐缩小等。

•在下列情况可以考虑：

•肌瘤增长迅速，其存在已成为继续妊娠的障碍；

•肌瘤是既往多次流产的原因；

•肌瘤蒂扭转、肌瘤嵌顿或子宫扭转以致出现急性腹痛时；

•肌瘤红色变性，经保守治疗无效时。

妊娠合并子宫肌瘤分娩方式

•阴道分娩：胎位正常，肌瘤不阻碍产道者，可经阴道分娩。

下列情况放宽剖宫产指征：

- 凡肌瘤位于盆腔内,阻碍胎儿娩出者应在胎儿足月后择期行剖宫产术;
- 子宫肌瘤可引起胎位不正;
- 胎盘种植于肌瘤表面;
- 肌瘤变性,病灶较大;
- 孕前有肌瘤剔除史,并穿透宫腔等

妊娠合并卵巢肿瘤

妊娠合并卵巢肿瘤发生情况

- B超技术前: 1/591
- 1986: 1/190
- 2001: 1/50
- 上升趋势,可能与产科医师广泛应用B超检查和剖宫产率升高有关;

病理类型

- 卵巢瘤样病变: 如子宫内膜异位囊肿、黄体囊肿、卵泡囊肿、卵巢冠囊肿等;
- 卵巢良性肿瘤: 卵巢成熟性畸胎瘤、浆液性囊腺瘤、粘液性囊腺瘤、纤维瘤等;
- 卵巢恶性肿瘤
- 这其中卵巢良性肿瘤占95%~98%,而恶性肿瘤只占2%~5%。
- 在非妊娠期,恶性卵巢肿瘤占良性肿瘤的20%~24%,而在妊娠期仅占2%~5%,且更少见于多产妇女,

- 支持“妊娠保护卵巢,减少恶性变”的论点
- 妊娠期发现的卵巢恶性肿瘤多为生殖细胞及上皮性肿瘤,临床期别较早(多为FIGO分期 1期),细胞分化程度较高(低度恶性者比例多),患者预后相对较好。

卵巢肿瘤对妊娠的影响

- 卵巢肿瘤的存在可致不孕;
- 卵巢肿瘤一般不直接影响胎儿生长发育,若占据盆腔位置可引起胎位异常;
- 在早期或晚期妊娠施行手术探查,可引起流产、早产;
- 分娩期,卵巢肿瘤可引起产道梗阻,导致胎头下降受阻;
- 晚期卵巢恶性肿瘤浸润周围脏器,产生相应临床症状,可危及孕妇及胎儿生命,常需急症手术处理。

妊娠对卵巢肿瘤的影响

- 肿瘤的生长速度与其病理组织学有关,而与妊娠的关系并不密切;
- 但妊娠后卵巢肿瘤的并发症较多:
- 卵巢肿瘤蒂扭转: 孕期子宫增大,从盆腔升入腹腔,卵巢肿瘤受牵引而变位,中等大小、蒂长,活动度大的肿瘤易发生蒂扭转,造成急腹症;
- 妊娠子宫对卵巢肿瘤可造成压迫,使之破裂,恶性还可引起腹腔腔内种植转移;
- 肿瘤嵌顿: 卵巢肿瘤在孕早期可嵌顿于子宫直肠陷凹;
- 产科手术时可引起卵巢肿瘤破裂、出血,继发腹膜炎或者粘连等;
- 妊娠期盆腔血液丰富,为卵巢肿瘤生长发展创造了条件,但尚无充分证据说明妊娠加

速肿瘤生长和扩散；

- 产后也易发生卵巢肿瘤蒂扭转、坏死、继发感染甚至恶变等。

诊 断

- 诊断较非孕期困难：

- 卵巢肿瘤在妊娠期往往无症状；

- 孕妇因担心流产不愿妊娠早期行妇科内诊检查；

- 妊娠期随子宫增大，盆、腹腔脏器位置随之改变，影响检查结果；

- 增大的子宫掩盖并妨碍肿瘤的发现；等。

- 常规妇科检查：强调妊娠早期常规妇科检查的重要性；

•B型超声：B超是诊断妊娠合并卵巢肿瘤极为重要的辅助手段，对判别卵巢肿瘤的良恶性亦有一定作用；

•剖宫产术中探查：强调术时常规检查输卵管及卵巢，及时发现孕期未能诊断的附件包块并作相应处理；腹膜外剖宫产术不能探查附件，导致卵巢肿瘤的漏诊；

妊娠合并卵巢肿瘤蒂扭转

- 妊娠期发生蒂扭转者较非妊娠时增加2~3倍；

- 发生扭转的时间常在妊娠3、4个月及产褥期；

原因：

- 妊娠期盆腔充血，骨盆漏斗韧带变长、变软；

- 妊娠3、4个月时，卵巢肿瘤随着增大子宫升入腹腔，腹腔内有较大的活动空间；

- 当孕妇体位改变或肠蠕动增加时，可影响肿瘤而发生扭转；

- 产后因子宫骤然缩小，肿瘤有较多活动余地；

- （囊性畸胎瘤和囊腺瘤较多发生瘤蒂扭转）

妊娠合并卵巢肿瘤蒂扭转诊断

- 诊断较非孕期困难，

- 妊娠期急腹症的体征不明显；

- 增大的子宫掩盖了肿瘤的存在；

- 孕前及孕早期未发现卵巢肿瘤；

•典型临床表现：

- 妊娠后突然发生一侧下腹剧痛，呈持续性绞痛，阵发性加重，常伴有恶心、呕吐；

•查体时下腹一侧可触及张力较大的肿块，压痛以肿块与宫角相连处为重，伴有肌紧张；

- 借助B超可以确诊；

- 不典型病例有时仅仅感觉下腹反复隐痛，随体位变化腹痛可随之缓解；等

妊娠合并恶性卵巢肿瘤的诊断

早期诊断至关重要：

- 孕早期常规行妇科盆腔检查，孕中、晚期应用B超动态观察；

- 妊娠期超声检查是诊断卵巢肿瘤的最可靠方法，并初步判断肿块的性质；

•怀疑妊娠合并卵巢恶性肿瘤时,检测血清肿瘤标记物(ABP、CEA、LDH、CA125等)亦可协助诊断。

•如孕早期发现附件包块>5cm,孕16周后不消失,且随妊娠月份增长,特别是附件包块质地较硬、粘连固定、呈双侧性、在子宫直肠陷窝触及结节性肿物、肿块生长迅速伴有腹水者,应高度怀疑为卵巢恶性肿瘤。

处 理

•妊娠前发现的附件包块,若能除外卵巢非赘生性肿瘤,宜及时手术治疗后再妊娠,可以避免妊娠期卵巢肿瘤的扭转、破裂及流产和早产的发生,提高产科质量。

•妊娠期中发现的卵巢良性肿瘤,则应根据不同情况实行个体化治疗方案。

随访观察:

•妊娠早期卵巢生理性增大,至妊娠16周后,可逐渐缩小,故直径在5~6cm以内非实性者,可结合B超判定肿瘤性质,密切随访;

•对诊断明确的卵巢肿瘤在妊娠3个月内亦暂不作处理,以免手术引起流产,可随访观察至妊娠16周胎盘已经形成时复查,若肿瘤继续存在,可密切随访或行剖腹探查术;

•随诊中B超检查是最好的监测手段,B超既能准确测量肿瘤的大小,也可在一定程度上鉴别良性或恶性病变。

手术治疗

•手术时间:在妊娠16周以前卵巢生理性增大与卵巢赘生性肿瘤不易鉴别,且胎盘未完全形成,手术的干扰可能诱发流产;对妊娠早、中期发现的病例,肿瘤在6cm以上者,在妊娠16周后施术;而随孕期增加,子宫增大,尤其在孕28周以后手术则较为困难,术中过多搬动子宫可诱发宫缩,引起流产或早产。对孕晚期发现的病例可期待至足月后剖宫产时一并切除或产后1周内手术切除为宜。

•手术方式:

•开腹无论对单侧性或双侧性肿瘤,均可行卵巢肿瘤剥除术;

•剖宫产时,宜在关腹前行卵巢肿瘤剥除术;

•腹腔镜下行卵巢肿瘤剥除术,手术时间短,术后恢复快,无母亲和胎儿并发症发生,效果优于开腹手术。

妊娠合并恶性卵巢肿瘤的处理

•处理原则上与非妊娠期并无不同,手术治疗为主,辅以化学治疗。

•手术范围不仅要考虑临床期别、组织类型,还应考虑妊娠后果及日后生育问题,在妊娠的任何一个时期,一经确诊或虽不能确诊但不能除外恶性时均应立即手术探查。

•术时应确定肿瘤性质、组织类型,继行盆腹腔全面探查以判断临床期别;

•对于1a上皮性癌或病变属低度恶性,有生育要求者,可只行患侧附件切除、对侧活检、盆腹腔冲洗液细胞学阴性,可维持妊娠至足月分娩;

•对超过1a的上皮性癌应终止妊娠,行肿瘤细胞减灭术,包括全子宫双附件、大网膜、阑尾切除,腹膜后淋巴结及转移灶清除术;

•对恶性生殖细胞或性索间质肿瘤,即使病变已有种植转移,为保留生育能力,亦可保

留妊娠子宫及对侧附件。

妊娠合并卵巢恶性肿瘤化疗问题

- 早期病例只做单侧附件切除者,孕期不行化疗,在足月分娩后6周开始化疗;
- 晚期患者行肿瘤细胞减灭术后应立即进行腹腔或/和静脉化疗;
- 上皮性肿瘤可采用PAC、PC或PT方案,生殖细胞肿瘤宜采用PVB或PEB方案;等。

妊娠合并宫颈癌

•宫颈癌合并妊娠定义包括妊娠期、产褥期和产后6个月内发现的宫颈癌,也有人提议将之定义为妊娠相关性宫颈癌。

- 约占妊娠的0.02%~0.40%;
- 宫颈癌合并妊娠占同期宫颈癌的0.5%,妊娠相关性宫颈癌约占同期宫颈癌的1%~3%,产后6个月内诊断的宫颈癌占妊娠相关性宫颈癌的48%~50%。

妊娠期宫颈癌发生的高危因素

- 妊娠期宫颈癌发生的高危因素与非妊娠宫颈癌相似。
- 人类乳头瘤病毒(HPV)感染是宫颈癌的主要危险因素,已被鉴定的同源HPV已达70余型,其中以HPV216型与宫颈癌发病的关系最为密切。

- 性交年龄过早或性伴侣过多也会增加发生宫颈癌的危险。
- 宫颈癌合并妊娠的高发年龄为30~35岁;
- 妊娠期发现的宫颈癌以ⅡA期以前的早期

妊娠对宫颈癌的影响

- 目前尚有争论。
- 理论上,妊娠对宫颈癌有不良影响。妊娠期由于雌、孕激素和HCG的增加影响了机体的免疫状态,子宫血液循环的增加以及临产时子宫颈的扩张,均可引起癌栓的扩散,加速宫颈癌的发展;增加淋巴结转移机率,降低5年生存率;

•宫颈癌合并妊娠的高发年龄比普通宫颈癌提前5~10年,可能是妊娠促进了宫颈癌的发展所致;

- 妊娠期宫颈浸润癌各期疗效均低于非妊娠期宫颈癌;

但多数学者认为,妊娠对宫颈癌及癌前病变的疗效和预后无明显影响,不会加速宫颈癌的扩散。且妊娠合并宫颈癌的组织学类型与普通宫颈癌无差异,均以鳞癌居多。

- 胎儿的去留问题影响妊娠宫颈癌治疗时间和治疗方案选择。

宫颈癌对妊娠的影响

- 早期宫颈癌一般不影响妊娠;
- 中晚期宫颈癌不利于妊娠,可影响胚胎生长发育,容易引起流产或早产;但对胎位无直接影响;
- 分娩时可能引起难产及产时、产后大出血;
- 可能加重妊娠期反应及出现恶病质,促使母体衰竭;
- 低体重儿出现率及过期流产的发生率明显高于正常妊娠组;
- 常须牺牲胎儿进行人工流产、放疗、早期剖宫产等治疗等;

- 妊娠期的放射治疗容易引起胎儿死亡、早产或某些缺陷等。

临床表现及诊断要点

- 症状 与一般宫颈癌相似,无特异性,临床症状取决于诊断的时间和病灶的大小。
- 早期病变多无症状,在有症状的孕妇中,多为阴道流血或排液增多。
- 但妊娠期常因害怕流产而拒绝阴道检查或宫颈细胞学检查,导致延误诊断。

体 征

- 主要体征与一般宫颈癌相同。
- 早期病变表现为宫颈光滑或轻度糜烂如一般慢性炎症表现。
- 晚期病变随生长发展、类型不同,局部体征也不同,与一般宫颈癌体征基本相同。

诊断时应注意

- 妊娠时宫颈组织学会发生正常生理性变化:

•(1) 宫颈间质内血管增多,组织水肿,并有炎性细胞浸润,使子宫颈体积增大,松软,临床上可见宫颈外口呈暗红色,质脆软,易出血。

- (2) 雌激素的作用:

•使宫颈鳞状上皮与柱状上皮交界外移,柱状上皮暴露于宫颈阴道部,肉眼观似糜烂;
•暴露于宫颈阴道部的柱状上皮可发生鳞状上皮化生,也可由储备细胞增生向鳞状上皮分化;

•鳞状上皮的底层细胞可表现出增生活跃,核深染及核分裂相,少数增生的细胞甚至出现极向紊乱,核分裂增多,因而容易与原位癌混淆。

•(3) 妊娠期宫颈黏膜腺体增生,可形成息肉样突起伸入子宫颈管腔内,这种增生有时非常明显,容易被误诊为宫颈腺癌。

辅助检查

宫颈细胞学检查

- 阴道镜检查

•宫颈活体组织检查: 妊娠期活检易出血,应延长活检部位压迫止血时间; 妊娠期不做宫颈管搔刮。

•宫颈锥切: 危险性较大,可引起流产、早产、感染及母体大出血,故妊娠期宫颈锥切指征应严格把握。

妊娠期宫颈锥切

•有学者提议妊娠期宫颈锥切范围仍较非孕期表浅,且宫颈锥切后进行宫颈环扎,并最大程度地减少宫颈创面。宫颈锥切最好在妊娠12~24周之前进行,此期相对危险小。

妊娠期宫颈锥切

•宫颈锥切: 危险性较大,可引起流产、早产、感染及母体大出血,故妊娠期宫颈锥切指征应严格把握。

宫颈癌合并妊娠的处理

影响因素:

- 包括宫颈癌的分期,

- 局部病灶的大小,
- 妊娠阶段,
- 孕妇身体状况以及
- 对生育的愿望,
- 延期治疗时间的长短
- 以及医疗条件等

宫颈上皮内瘤样病变(CIN)

• 对于妊娠期诊断的CIN I ~ II,可在严密观察下至足月分娩,然后继续观察到产后6周;产后6周仍为CIN I ~ II,按非孕期处理;

• 对于妊娠期诊断的CIN III应根据诊断时妊娠期的早晚和患者对胎儿要求的迫切程度来决定。没有生育要求的,可以先终止妊娠,半个月后再行宫颈活体检查,如仍为CIN III则行宫颈局部手术治疗或全子宫切除术;也可以按CIN I ~ II的方法处理,严密观察到胎儿具有出生存活能力后再按非孕期处理。

早期宫颈浸润癌(I ~ II A 期)

• 以手术治疗为首选。不同孕期的手术治疗: 孕20周以前尽早手术治疗; 孕20周后,有两种观点,一种是立即手术治疗,另一种是允许延迟至胎儿存活,然后再手术。

• (1) 妊娠20周以后诊断的早期宫颈浸润癌,坚决要求生育的,可酌情考虑延缓到胎儿成熟后,行剖宫产术,同时行广泛子宫切除术和盆腔淋巴结清扫术,年轻者保留一侧卵巢;

• 尽量避免阴道分娩,因为阴道分娩有加速癌肿扩散及大出血和感染可能;

• 在期待胎儿成熟的过程中应每隔6~8周重复进行阴道窥器、宫颈脱落细胞学和阴道镜检查等。

• (2) 妊娠小于20周,多行剖宫取胎术,同时行广泛子宫切除术和盆腔淋巴结清扫术,年轻患者可保留一侧卵巢。也可考虑化疗和放疗,但孕早期化、放疗可增加致畸风险,妊娠中、晚期可增加胎死宫内和胎儿生长受限危险。

晚期宫颈癌

• 晚期妊娠处理比较复杂,可延迟至胎儿成熟后行剖宫产,术后2周开始放疗;也有学者认为晚期宫颈癌应及时治疗,不宜延迟治疗;

• 产后宫颈癌的预后明显比孕期宫颈癌差,产后宫颈癌的治疗原则同非孕期宫颈癌。

首选放疗,放疗时机应根据孕周和胎儿能否存活而定。

• 早期妊娠可直接放疗,一般放疗20~24d,当放疗剂量达40~50Gy时,可造成流产,如发生流产,即行刮宫术,并于流产后3d继续腔内放疗;

• 中期妊娠可先行剖宫取胎,术后2周开始放疗,但

• 也可直接放疗,以免延误宫颈癌治疗时机;放疗过程中,70%的患者将发生流产;

宫颈癌合并妊娠的延期治疗

宫颈癌合并妊娠的延期治疗指的是无论在妊娠哪个阶段发现宫颈癌,若孕妇拒绝立即治疗、且有强烈的生育要求,可待胎儿成熟后,终止妊娠的同时或以后再根据宫颈癌的分期

及母体情况采取相应的措施(手术、放疗、综合治疗)。

- 宫颈癌合并妊娠虽可延期治疗,但延期治疗的危险性须让患者知道。

- 宫颈癌延期治疗后妊娠的处理 可在严密观察下继续妊娠,每隔6~8周重复进行阴道窥器、宫颈细胞学和阴道镜检查,严密注意宫颈癌恶化或复发。

延期治疗方法及其对宫颈癌预后的影响

- 等待: 宫颈癌 I a 和 I b(病灶< 4cm³) 期合并妊娠时延期治疗不增加孕妇危险,若孕妇要求延期治疗,可以等待; 胎儿成熟后在终止妊娠的同时或之后再处理宫颈癌。

- 化疗: 妊娠早期即胚胎发育期进行化疗可能出现或增加流产和(或) 新生儿畸形的机会,但妊娠中晚期化疗一般不会引起结构上的畸形。化疗组孕妇妊娠周数及新生儿平均体重明显低于正常妊娠组。

宫颈癌合并妊娠的化疗

- 化疗广泛用于治疗宫颈癌,如放疗前的增敏,术前局部病灶的缩小,防止淋巴结转移,术后补充治疗,晚期及复发患者的挽救性治疗等。理论上,肿瘤体积缩小对手术和(或) 放疗提供了条件,减小了淋巴结转移率。

- 理论上,宫颈癌合并妊娠患者若有强烈的生育要求而拒绝立即治疗,并且处在妊娠中晚期,为防止癌灶扩散,可进行化疗。

- 化疗药物作用于有丝分裂旺盛的细胞,对胎儿的影响很难估计。

- I 期宫颈癌合并妊娠,若孕妇有强烈的生育要求,在严密观察下可以考虑延期治疗。延期治疗的时间应根据具体情况来定。

- 中晚期宫颈癌须根据妊娠阶段考虑延期治疗,即孕妇处于妊娠晚期可以延期治疗。延期治疗过程中是否化疗有待进一步研究。

新生儿的免疫防御、细菌感染及抗生素治疗

广州市暨南大学附属第一医院围产医学中心 肖 昕

一、新生儿的免疫防御

人类机体的免疫系统 (Immune system) 具有免疫防御、免疫自稳和免疫监视等三大功能。免疫系统中发挥防御功能的主要是：①B 淋巴细胞及其产生的免疫球蛋白 (Immunoglobulin, Ig) (体液免疫)；②T 淋巴细胞及其产生的淋巴因子 (细胞免疫)；③单核-吞噬细胞系统；④多形核吞噬细胞系统；⑤补体系统；⑥其它免疫细胞和免疫分子。尽管新生儿的免疫功能是不成熟的，但对于一个由健康母亲分娩并用母乳喂养的正常足月新生儿来说，一般还是具有免疫应答能力，可以应付大多数感染的侵袭。但早产儿或非母乳喂养儿，免疫应答就不那么充分。

(一) B 细胞及其免疫球蛋白

人类新生儿的 B 细胞同成人一样，能分化成为能产生 IgM 的浆细胞，但不能分化成为能产生 IgG 和 IgA 的浆细胞。在细胞表型上，新生儿 B 细胞主要为 CD5⁺ 细胞，在自身 (如自身免疫性疾病时) 或外源性抗原 (如宫内感染时) 刺激下，它仅能产生低亲和力、多反应性 (低特异性) 抗体。新生儿首先产生 IgM，<28 周早产儿的 IgM 浓度为 6g/L，足月儿 11g/L，一般女婴的 IgM 水平高于男婴的 30% (这也许是男婴的感染率高于女婴的原因之一)。新生儿本身合成 IgG 较晚，出生时新生儿体内的 IgG 及其亚群 IgG_{1,4} 均来自母体 (因为只有 IgG 能通过胎盘)。28~32 周早产儿出生时 IgG 水平常低于 400g/L，生后 3 个月降至 80g/L；足月儿出生时的 IgG 水平高于母亲水平的 5%~10%，过期产儿或 SGA 儿出生时的 IgG 水平低于足月儿。在新生儿期，IgA₁ (90%为血清型，10%为分泌型) 极低和 IgA₂ (60%为分泌型，40%为血清型) 不能探测到。

母体中的一些特异性 IgG 抗体如百日咳、白喉、破伤风、脊髓灰质炎、麻疹和风疹抗体，可很好地转运到胎儿。这些源于母亲的抗体一方面发挥消灭相应的病原微生物的作用，另一方面又能抑制新生儿本身的特异性抗体产生，这就是百白破疫苗、脊髓灰质炎疫苗、麻疹和风疹疫苗要分别延至 2~3 月龄和 8~12 月龄进行预防接种的缘故。而母体的一些非 IgG 抗体如 G⁻ 病原菌的抗体 (大肠杆菌抗体) 则不能透过胎盘屏障，以至于新生儿易罹患 G⁻ 细菌感染。

(二) T 细胞及其细胞因子

新生儿 T 细胞具有成人的成熟胸腺细胞和原始的外周 T 细胞的某些特征。其细胞表型 95% 以上为 CD38⁺ 和 CD45RA⁺，并有 T 细胞受体 (TCR)。新生儿 T 细胞的功能相对不成熟，如很少协助 B 细胞生成 Ig，其激活吞噬细胞和转化细胞毒性 T 细胞的能力较低。

新生儿能产生相当量的 IL-2 和淋巴毒素，但形成肿瘤坏死因子 (TNF) 和 γ -干扰素 (γ -IFN) 较少，分别仅为成人的 50% 和 10%~20%。由于 γ -IFN 具有激活吞噬细胞和抑制病原微生物在细胞内复制的功能，它的缺乏使得新生儿不能抵御细胞内病原体如病毒、弓形体、李斯特菌和伤寒杆菌等感染。

(三) 自然杀伤细胞 (NK 细胞)

NK 细胞具有自然溶解某些感染了病毒的细胞 (如单纯疱疹病毒、CMV 和 HIV) 的活性。与 B 细胞和 T 细胞不同的是, 在其表面既没有 Ig, 也没有 TCR, 而具有 IgG 的 FC 受体 (FCR)。覆盖在靶细胞上的抗体的 FC 部分可与 NK 细胞的 FCR 结合, 从而使 NK 细胞激活, 靶细胞溶解, 这就是所谓的抗体依赖的细胞毒作用 (ADCC)。在新生儿期, NK 细胞约占淋巴细胞的 10%, 由于与 FCR 的连接、对靶细胞的溶解及再循环能力均较低, 导致 NK 细胞的 ADCC 不强 (在早产儿甚至缺失)。

(四) 补体系统

补体系统由一系列血清蛋白组成, 在特定条件下引起连锁反应 (瀑布学说), 包括经典途径和替代途径两种。经典途径由 C1q 受体与抗原抗体 (IgM 或 IgG) 复合物相结合而激活, 替代途径则能被某些细菌直接激活。

母体的补体成分不能经胎盘转运至胎儿, 多数补体在胎儿时期即由胎儿本身合成。新生儿时期, 足月儿的经典途径的补体活性 (CH50) 活性低、其参与成分 C3、C4 和 C5 的浓度仅为成人的 50%~60%; 替代途径补体活性 (AP50) 更低、其参与成分 B 因子和备解素为成人的 35%~40%。早产儿的 CH50、AP50 及其参与成分明显低于足月儿。

二、新生儿细菌感染

(一) 发病率和病死率

全身性或局部性细菌感染仍然是新生儿的常见病, 国内以肺炎、败血症、肠炎和化脓性皮肤感染为主。严重感染如败血症的发生率, 在足月儿为 1%~5%, 在出生体重 1000~1500g 的早产儿为 164% (因人群不同而异, 随新生儿有无爆发流行而波动), 病死率可高达 30%~50%, 存活者中, 有相当部分可发生后遗症。

(二) 病原菌

1. 随年代而变迁: B 组溶血性链球菌 (30 年代)、金黄色葡萄球菌和 G⁺ 肠道杆菌 (50 年代)、B 群链球菌 (GBS) (60 年代)、多耐药金黄色葡萄球菌 (MRSA) 和表皮葡萄球菌 (80~90 年代)。

2. 因地制宜: 国外以 GBS 和 MRSA 常见, 表皮菌有增加的趋势; 国内以金葡菌最常见, 大肠埃希氏杆菌次之; 中国南方以金葡菌、大肠杆菌和淋球菌常见; 中国北方多见金葡菌、表皮菌和大肠杆菌感染。

3. 因时而异: 新生儿感染可发生在产前、产时或产后引起。不同时间的感染可有不同的细菌类型 (表 1)。

4. 因感染部位/类型而异: 细菌可通过多途径、多部位导致新生儿感染。不同的感染部位或疾病有不同的常见感染细菌 (表 2)。

表 1 新生儿的感染时间与感染细菌的种类的关系

感染时间	感染细菌	感染机制	发病类型
	李斯特氏菌		

产前	表皮葡萄球菌 结核杆菌 L 型细菌 大肠杆菌	经胎盘垂直传播	先天性
产时	淋球菌 GBS 克雷伯氏菌 葡萄球菌	上行感染(阴道至子宫) 污染羊水/阴道分泌物吸 入	早发型 晚发型
产后	假单胞菌 沙门氏菌 沙雷氏菌	院内感染或环境感染	晚发型

表 2 新生儿各类感染的致病菌

感 染 类 型	常 见 致 病 菌
肺炎	大肠杆菌、葡萄球菌、绿脓杆菌、厌氧菌
脐炎	金葡菌、表葡菌、大肠杆菌、厌氧菌
败血症	金葡菌、大肠杆菌、表葡菌、厌氧菌、GBS、沙门氏菌
尿路感染	大肠杆菌、克雷伯氏菌、绿脓杆菌、变形杆菌、沙门氏菌
细菌性肠炎	大肠杆菌(致病性和产毒性)、沙门氏菌、空肠弯曲菌
皮肤化脓性感染	金葡菌、表葡菌、大肠杆菌、绿脓杆菌、链球菌
化脓性结膜炎	淋球菌、金葡菌、表葡菌、链球菌
化脓性脑膜炎	金葡菌、大肠杆菌、表葡菌、厌氧菌、肺炎球菌
化脓性中耳炎	肺炎球菌、流感杆菌、金葡菌、绿脓杆菌、克雷伯氏菌
化脓性关节炎	金葡菌、链球菌、肺炎球菌、大肠杆菌

(三) 易感因素

新生儿细菌感染的易感因素主要有：①母亲围产期感染如尿路感染、蜂窝织炎、乳腺炎和盆腔炎；②产时皮肤损伤或产后脐带切口的污染；③胎膜早破(时间越长，新生儿感染的机会越大)；④早产或窒息；⑤院内感染(抗生素的滥用、中心静脉及脐导管的留置、气管内插管等)。

(四) 新生儿感染的预防

要作好新生儿感染的预防工作，产科和新生儿科医生的协作至关重要。应针对新生儿时期免疫力低下和周围存在的易感因素，采取相应的保护措施：①新生儿室的消毒隔离；②避免医源性因素；③注意脐部护理；④提倡母乳喂养；⑤妊娠期有各种细菌感染的母亲，应及早用敏感而对胎儿无副作用的抗生素进行治疗，可降低新生儿先天性和早发性感染。

(五) 新生儿细菌感染的诊断

1、病史：凡有下列情况者，应考虑有细菌感染的可能。

- (1) 孕母晚期有细菌感染；
- (2) 分娩时胎膜早破、宫内窒息吸入羊水或胎粪；
- (3) 难产经急救处理；
- (4) 新生儿皮肤损伤；
- (5) 急产于污染的环境中，有不洁断脐史。

2. 临床表现：产前或产时受染者的症状和体征出现较早（数小时或生后 1~2 天），且症状往往较重；产后受染者的症状和体征出现则较晚（数天）。局部和全身（一般状况、神经精神症候、消化、呼吸、循环系统表现）症状和体征，常不典型，缺乏特异性。

3. 实验室检查：包括白细胞计数和分类、血液及分泌物涂片镜检、细菌培养+药敏试验、急性时相蛋白(Acute Phase Protein, APP)如 C-反应蛋白(C-Reaction Protein, CRP)测定、气相色谱分析(Gas Chromatography, GC)、特异性的免疫学诊断(凝集反应和沉淀反应等)、分子生物学诊断如质粒(Plasmid)、限制性内切酶(Restriction Endonuclease, RE)分析及多聚酶链反应(Polymerase Chain Reaction, PCR)。

(1) 白细胞计数和分类：简单方便，在诊断新生儿感染时具有重要的参考意义。①新生儿严重感染时，白细胞及其中的中性粒细胞可明显增加或减少，尤其是中性粒细胞的减少比增多更有诊断价值。新生儿生后 3 天内的白细胞总数为 $5 \times 10^9 \sim 25 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞在出生时约占白细胞总数的 60%，生后逐渐减少，一周后降至 40%；②中性粒细胞中核左移（杆状核和晚幼粒超过中性粒细胞总数的 20%）的情况对重症感染的诊断有重要意义。

(2) 细菌培养+药敏：是检查病原体的可靠方法，但早期意义不大。但应注意①在抗生素应用前采取标本；②防止血标本污染。血标本污染可发生在各个环节（不适当的取血方法和地点、注射器和培养瓶的污染、运送过程中的血瓶倾倒）；③血量越大，培养的阳性率越高。一般要求血量为 3ml（不能少于 1ml）；④若入院前已使用过抗生素，应作细菌 L 型培养；培养阳性者，应进行药敏试验，确定最低抑菌浓度(Minimal Inhibitory Concentration, MIC) (Minimal bactericidal Concentration, MBC)；⑤尽管药敏试验在指导临床抗生素的应用具有重要意义，但应结合临床效果进行考虑，因为抗生素的体外与体内效果有时不一致。

(3) 分泌物涂片镜检：在送细菌培养的同时，留取体液或分泌物如 CSF、痰液、胃液、外耳道及鼻咽分泌物、创面及脐部脓液均应制成涂片，经特殊染色并在显微镜下观察。一般说来，涂片检查是细菌感染（如细菌性脑膜炎）的早期、快速诊断方法之一。

(4) 急性时相反应蛋白监测：急性时相反应蛋白(Acute phase-reaction protein, APP)是血清中的蛋白成分，在急性炎症时增高。临床上常用 APP 有 C-反应蛋白(CRP)、结合珠蛋白(HP)和 α_1 -酸性糖蛋白(α_1 -AGP)，其正常值及感染时波动范围见表 3。动态观察 APP 的变化是早期诊断新生儿败血症及抗生素治疗效果的一种有效方法。临床上应用 CRP、HP 和 α_1 -AGP 三项评分（APP 评分，一项升高为 1 分）来指导新生儿败

血症的诊断和治疗：① 0 分者不用抗生素；1 分时考虑为非感染性疾病，必要时 1~2 天复查一次；2 分者怀疑有感染存在，在观察变化的同时，应用抗生素；3 分者，高度怀疑有败血症存在，需作血、CSF 等细菌培养，并使用抗生素。②一旦感染得到控制，CRP、HP 和 α_1 -AGP 的值迅速下降；如果这三种蛋白的值持续上升，提示感染严重，未得到控制，预后不良。

表 3 常用 APP 的正常值及感染时波动范围

检测项目	正常值		感染时波动范围
	< 3 天	3~7 天	
CRP (μ g/L)	< 15	< 10	30~200
HP (mg/L)	< 250	< 500	250~2000
α_1 AGP (mg/L)	< 500	< 750	500~2500

(5) 免疫学诊断：其原理是抗原抗体反应。包括凝集反应、沉淀反应、荧光抗体法 (Fluorescent Antibody Assay, FAA)、ELISA 和放射免疫法 (Radioimmunoassay, RIA) 等。适用于多种感染性疾病的病原学的早期诊断。

(6) 分子生物学诊断：是近年来发展起来并应用于临床的方法，具有快速、准确的特点。①探针 (Probe) 及放射自显影：应用基因工程技术制备出大量的 DNA、cDNA 或 RNA 片段 (寡核苷酸)，再以同位素或酶等进行标记制成探针，然后按照碱基配对原则，与样品中的 DNA 或 RNA 杂交，通过放射自显影的方法得到的结果进行判断。②质粒分析：质粒为染色体外基因。不同的细菌菌株常含有数目及大小不等的质粒，故在流行病学上追踪流行株及感染源 (如新生儿室爆发流行细菌感染时) 很有价值。细菌的致病性、耐药性与质粒密切相关，如金黄色葡萄球菌的剥脱性毒素由质粒基因控制，它可引起皮肤烫伤综合征；耐药质粒为多耐药基因，可传给敏感菌，使之变为耐药菌。③限制性核酸内切酶 (RE) 分析：每种 RE 具有其特异性酶切位点，能识别 DNA 上的核苷酸排列顺序，并将 DNA 切成具有特异长度的若干片段，故可鉴别具有分子量 (长度) 相同而核苷酸排列不同的质粒。另外，对不含质粒的细菌染色体 DNA，如酶切后得到完全相同的 DNA 片段，表明其核苷酸上的碱基序列相同，系同一菌株。④聚合酶链式反应 (PCR)：此法简便、快速、敏感且特异。其基本原理就是 DNA 的半保留复制。应用 PCR 可在数小时内，将 DNA 片段扩增至上百万倍，可以检出一般血清学不能检测到的极微量抗原。其反应体系包括：作为模板的 DNA、确定扩增起始部位的引物 (Primer)、扩增物合成所需的四种碱基 A、T、G 和 C 和催化扩增物合成的 Taq-DNA 聚合酶。每一次 PCR 循环包括三个步骤：高温变性 (Denaturation)，即使作为模板的 DNA 双链加热解离成单链；降温退火 (Annealing)，即适当降温使一对引物分别结合到两条 DNA 单链上；适温延伸 (Extension)，即在 Taq-DNA 聚合酶的催化下，以引物为起始点，根

据碱基配对原则，合成新的 DNA。如此循环往复，通过 30~40 个循环，可将标本中的微量 DNA 扩增 10^{9-12} 倍。值得注意的是，应用此法时，严禁标本污染。

三、抗生素治疗

绝大部分抗生素的药物能抑制或杀死敏感性高的细菌。临床上，一般视感染的细菌种类及感染部位来决定抗生素的使用。感染的细菌如果在治疗之前已培养出来，抗生素的选择比较容易。而事实上，在需要使用抗生素时，往往没有细菌培养结果，这时就需要临床医生根据患儿的临床表现、感染部位及局部渗出物的细菌涂片检查等作出判断。在抗生素应用之前，根据不同的感染，最好先取血液、尿液、分泌物等进行细菌学检查。

（一）新生儿的生理特点及其对药物体内过程的影响

与药物体内代谢的新生儿生理特点如下：①肝脏酶系统（葡萄糖醛酰转移酶）的发育尚未完善，影响抗生素的体内代谢过程。②细胞外液容积较大，药物在细胞外液中排泄较慢，药物半衰期延长。③血浆白蛋白水平较低，与药物的结合能力较低，血液和组织中游离药物浓度增加。④间接胆红素可与某些药物竞争结合白蛋白。⑤肾脏功能发育未成熟，肾小球滤过功能和肾小管分泌功能较低，对某些抗生素（氨基糖甙类和万古霉素等）的清除率低。

（二）新生儿抗生素应用的一般原则

新生儿时期，抗生素应用应遵循如下原则：①判断病原菌的种类，选择有效抗生素：对于疑为细菌感染的新生儿，在 24~48 小时内不可能得到任何微生物资料，故最初的抗生素治疗必须根据临床情况进行判断，以后再根据细菌培养结果和药敏试验进行调整。②根据药动学资料确定抗生素剂量、给药途径和时间间隔，即严重感染应静脉给药，用规定量的溶剂定时输入；大多数抗生素的给药间隔应是其半衰期的 3~4 倍，如 β -内酰胺类（青霉素和头孢菌素）抗生素的半衰期为 1.5 小时左右，因此其给药间隔应为 6 小时左右。新生儿应避免采用肌注途径给药。③下列情况有理由联合、静脉给予抗生素：致命性感染的初期治疗，如对可疑败血症，就应使用 β -内酰胺类（青霉素族或头孢菌素族）加上氨基糖甙类抗生素以控制可能的 G⁺及 G⁻菌的感染；存在多种细菌混合感染，如腹腔或盆腔感染常多为多种需氧菌（G⁻菌）和厌氧菌混合感染，故应选择抗肠道菌群的氨基糖甙类（丁胺卡那霉素）或 β -内酰胺类抗生素和抗厌氧菌的灭滴灵治疗；对于粒细胞减少的严重感染，应三种抗生素联合使用（ β -内酰胺类+氨基糖甙类+抗厌氧菌类）。④注意影响药物稳定的因素：有些药物适合滴注，且需应用微泵输注以维持一定时间；有些药物滴注时间不能太长，须静脉推注；还有些药物应用时需避光等。⑤药物浓度监测：应用氨基糖甙类、氯霉素和万古霉素时，需进行药物浓度监测。⑥防止不良反应：结合患儿个体情况，尽量选择不良反应少的药物；有肝、肾功能不全的患儿，应尽量选用肝肾毒性小的抗生素；若患儿合并有高胆红素血症，要选择与血清白蛋白结合率低的抗生素。⑦药物经济学：需考虑药源、药物的价值与价格比；患儿的依从性，是否能坚持一定的疗程，直到预期的治疗效果等。

（三）抗生素的预防性应用

新生儿时期一般不主张预防性应用抗生素，但新生儿存在下列情形时可考虑应用：

①由羊膜炎、全身感染或局部严重感染孕妇分娩；②胎膜早破大于 24 小时；③孕妇存在生殖泌尿道感染，产程中吸入羊水胎粪、产道粘液和血液；④抢救时多次插管；⑤在不清洁的场所分娩、旧法接生或断脐时消毒不严。⑥无其它原因解释的“五不”表现：不吃、不哭、不动、面色不好和体温不升；⑦存在某些可能易合并细菌感染的疾病：VLBW、MAS、RDS、中性粒细胞减少症和免疫缺陷综合征等；⑧外科手术前后、机械通气、换血疗法、脑室和胸腔引流、腹膜和胸腔透析和 ECMO 等；⑨与患有传染性细菌感染的家属和朋友密切接触；⑩新生儿室细菌感染暴发流行。

(四) 常用抗生素

治疗新生儿感染的常用抗生素有 β -内酰胺类（青霉素族、头孢菌素族）、氨基糖甙类、万古霉素和抗厌氧菌类等。

β -内酰胺类：共同特点是其化学结构上均有一个 β -内酰胺环作为核心。某些细菌如金葡菌和绿脓杆菌的耐药菌株能产生 β -内酰胺酶使 β -内酰胺环遭受破坏，抗菌素活性便全部丧失。

青霉素族：其作用机理是抑制细菌细胞壁的合成。包括青霉素 G (Penicillin G)、氨苄青霉素 (Ampicillin)、苯甲异恶唑青霉素 (Oxacillin, 新青 II, P12)、乙氧萘青霉素 (Nafcillin, 新青 III)、美洛西林 (Mezlocillin) 及克拉维酸 (Clavulanic Acid) 和舒巴坦 (Sulbactam) 等。上述青霉素族抗生素的作用特点如表 4。应用青霉素类抗生素的不良反应有：①过敏反应（皮疹、药物热、血管神经性水肿血管神经性水肿、血清病型反应及过敏性休克）；②大剂量可致大脑损害；③大剂量青霉素类钾盐或钠盐的应用在新生儿可引起电解质紊乱（每 100 万单位青霉素钾盐或钠盐中含钾或钠离子 1.62mmol、每 1.2 克安美汀含 1.0mmol 的钾离子 3.1mmol 的钠离子）。

表 4 常用青霉素族抗生素的作用特点

名 称	主 要 作 用 特 点	备 注
青霉素 G Penicillin G	G+敏感（ β 溶血性链球菌、肺炎球菌、敏感葡萄球菌、破伤风杆菌、白喉杆菌）G-不敏感（淋球菌和脑膜炎球菌除外）	较大剂量可透过有炎症的血脑屏障。血清蛋白结合率 40%~60%。大剂量用药或患儿肾功能全时应监测血清钠钾水平。
氨苄青霉素 Ampicillin	对肠球菌及 G-杆菌作用强，对绿脓杆菌及耐青霉素金葡菌无效。临床上主要应用于敏感细菌所致的尿路、呼吸道、胆道和肠道感染等。	与 β -内酰胺酶抑制剂舒巴坦复方成优立新。血清蛋白结合率 20%。超大剂量应用可致 CNS 兴奋或发生惊厥。
羟氨苄青霉素 Amoxicillin	同上	与 β -内酰胺酶抑制剂克拉维酸复方成安美汀。血清蛋白