

· 论 著 ·

妊娠期阴道假丝酵母菌感染与胎膜早破的关系及对母婴结局的影响

杜就旧, 刘海莉, 韦佩佳

(海南省海口市第四人民医院妇产科 571100)

摘要:目的 探讨妊娠期阴道假丝酵母菌感染和胎膜早破的关系及对母婴结局的影响。方法 选取该院因胎膜早破而入院的妊娠妇女 85 例作为研究组,另选取同期非胎膜早破妊娠妇女 60 例作为对照组,分别收集两组阴道分泌物及宫颈分泌物进行免疫组化染色检测,观察两组假丝酵母菌感染阳性数、胎膜基质金属蛋白酶 9(MMP-9)及金属蛋白酶抑制剂-1(TMP-1)的表达程度。分析阴道假丝酵母菌感染对胎膜早破及母婴结局的影响。结果 两组阴道及宫颈分泌物检测革兰阳性、阴性率差异无统计学意义($P>0.05$);研究组假丝酵母菌阳性率明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);研究组胎膜 MMP-9 阳性单位(PU)值、MMP-9/TMP-1 PU 值均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),两组 TMP-1 PU 值比较差异不明显,无统计学意义($P>0.05$);假丝酵母菌感染与胎膜早破具有相关性($P<0.05$)。研究组产褥感染、新生儿感染及病理性黄疸发病率均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 妊娠期阴道假丝酵母菌感染与胎膜早破具有相关性,是母婴出现不良结局的重要原因。

关键词:妊娠期; 假丝酵母菌感染; 胎膜早破; 预防对策

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.16.032 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)16-2419-03

Relationship between vaginal Candidiasis and premature rupture of membranes during pregnancy and its impact on maternal and child outcomes

DU Jiujiu, LIU Haili, WEI Peijia

(Department of Obstetrics and Gynecology, the Fourth People's Hospital of Hainan, Haikou, Hainan 571100, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between vaginal Candidiasis and premature rupture of membranes during pregnancy and its influence on maternal and child outcomes. **Methods** Totally 85 cases of pregnant women who were admitted to the hospital due to premature rupture of membranes were selected as the study group, another 60 cases of non pregnant women with premature rupture of membranes were selected as the control group. The vaginal secretions and cervical secretions of two groups were collected and detected by immunohistochemical staining, the positive rate of Candida infection and the expression level of MMP-9 and TMP-1 were observed in two groups of subjects. And the influence of vaginal Candida infection on premature rupture of membranes and the outcome of maternal and child were analyzed. **Results** There was no significant difference between the two groups of vaginal and cervical secretions in the detection of gram positive and negative rates($P>0.05$). The positive rate of Candida albicans in the study group was significantly higher than that in the control group($P<0.05$). The value of MMP-9 PU and MMP-9/TMP-1 PU in the study group was significantly higher than that in the control group($P<0.05$). The difference of TMP-1 PU values between the two groups was not significantly($P>0.05$). There was correlation between Candida infection and premature rupture of membranes($P<0.05$). The incidence of puerperal infection, neonatal infection and pathological jaundice in the study group was significantly higher than that in the control group($P<0.05$). **Conclusion** The infection of vaginal Candidiasis during pregnancy is related to premature rupture of membranes and is an important cause of adverse outcomes in maternal and child.

Key words: pregnancy period; Candida infection; premature rupture of membranes; preventive measures

阴道假丝酵母菌感染是女性常见的生殖道疾病,为真菌机会性感染。妊娠期女性由于阴道生理环境改变及机体免疫力异常,增加了其感染假丝酵母菌的概率。据相关资料显示,妊娠期假丝酵母菌感染率接近 20%,给孕妇生活及心理带来严重影响^[1]。胎膜早破指临产前胎膜自然破裂,胎膜早破常导致胎儿宫内感染、产妇产褥期感染、早产、脐带脱垂、围生期死胎、胎儿宫内窘迫等妊娠结局。有文献报道,妊娠期阴道感染假丝酵母菌会导致胎膜早破,影响母婴结局^[2]。本研究以本院 2014 年 10 月至 2015 年 7 月因胎膜早破而入院的 85 例妊娠妇女作为研究对象,分析阴道假丝酵母菌感染与胎膜早破的关系,为预防胎膜早破提供理论依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以本院 2014 年 10 月至 2015 年 7 月因胎膜

早破而入院的 85 例妊娠妇女作为研究组,所有患者均符合胎膜早破诊断标准^[3],年龄 21~42 岁,平均(29.7±3.5)岁;孕周 18~41 周,平均(36.2±1.8)周;初产妇 69 例,经产妇 16 例。另选取同期妊娠期无胎膜早破妊娠妇女 60 例作为对照组,年龄 20~43 岁,平均(34±1.5)岁;孕周 19~40 周,平均(37.5±2.1)周;初产妇 47 例,经产妇 13 例。两组受试者年龄、孕周等基本资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 入选和排除标准

1.2.1 入选标准 (1)两组妊娠妇女均无妇产科相关合并症及并发症;(2)均为单胎妊娠;(3)近 1 周内均未使用抗菌药物;(4)均无肝、肾及心脏类疾病。

1.2.2 排除标准 (1)不符合入选标准者;(2)白带常规检查为混合阴道炎者。

1.3 方法

1.3.1 标本收集 以无菌阴道棉拭子分别收集两组妊娠妇女阴道分泌物及宫颈分泌物并送检、培养。观察并记录其宫颈、阴道壁及外阴处有无充血,以及其形状、气味及颜色等。

1.3.2 检测方法 (1)将标本浸入真菌滴虫复合培养液,CO₂保温箱内 35 ℃培养 24 h,观察并记录标本菌落生长状况,行革兰染色、免疫组化染色,而后行 CHROM 显色培养 24~48 h,观察其颜色。白色假丝酵母菌为翠绿色及绿色,热带假丝酵母菌为蓝灰色,光滑假丝酵母菌为紫色,克柔假丝酵母菌为粉红色。阴性为 3 d 未生长真菌者。(2)免疫组化染色检测胎膜基质金属蛋白酶(MMP)及金属蛋白酶抑制剂(TMP)表达情况,置 HE 对照,磷酸盐缓冲液代替一抗行阴性对照定量分析 MMP-9 及 TMP-1 表达情况,阳性反应程度以阳性单位(PU)表示^[4]。

1.4 观察指标 观察两组妊娠妇女假丝酵母菌阳性数、胎膜

MMP-9 和 TMP-1 的表达情况,并随访观察产褥感染率、新生儿感染率和病理性黄疸发病率等。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件处理所有数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组妊娠妇女阴道病原体感染情况 见表 1。研究组阴道及宫颈分泌物假丝酵母菌阳性率(83.5%)明显高于对照组的 8.3%,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组间光滑假丝酵母菌及白色假丝酵母菌差异有统计学意义($P < 0.05$);两组间革兰阳性菌、阴性菌及克柔假丝酵母菌和热带假丝酵母菌比较差异均不明显,无统计学意义($P > 0.05$);两组间表皮葡萄球菌、无乳链球菌、金黄色葡萄球菌、粪肠球菌、肺炎克雷伯菌及大肠埃希菌比较差异均不明显,无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 两组妊娠妇女阴道及宫颈分泌物假丝酵母菌检测情况[n(%)]

组别	n	表皮葡萄球菌	无乳链球菌	金黄色葡萄球菌	粪肠球菌	肺炎克雷伯菌	大肠埃希菌	假丝酵母菌			
								光滑假丝酵母菌	热带假丝酵母菌	白色假丝酵母菌	克柔假丝酵母菌
研究组	85	3(3.5)	2(2.4)	3(3.5)	2(2.4)	2(2.4)	2(2.4)	14(16.5)	4(4.8)	49(57.6)	4(4.8)
对照组	60	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.4)	1(1.7)	0(0.0)	2(3.4)
χ^2		0.455	1.431	2.162	1.431	1.431	1.431	9.417	0.975	60.736	0.167
P		0.500	0.231	0.141	0.231	0.231	0.231	0.002	0.323	0.000	0.682

2.2 两组妊娠妇女胎膜组织中 MMP-9 及 TMP-1 表达情况 见表 2。研究组 MMP-9 PU 值、MMP-9/TMP-1 PU 值均明显高于对照组,两组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);研究组 TMP-1 PU 值与对照组无明显差异,两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 两组妊娠妇女胎膜组织中 MMP-9 及 TMP-1 表达情况($\bar{x} \pm s$, PU)

组别	n	MMP-9	TMP-1	MMP-9/TMP-1
研究组	85	16.103±1.320	14.011±2.414	1.152±0.160
对照组	60	9.003±1.795	13.725±2.651	0.698±0.235
t		27.451	0.674	13.844
P		0.000	0.501	0.000

2.3 假丝酵母菌感染与胎膜早破的关系 见表 3。研究组胎膜绒毛膜中可见炎性细胞浸润,有部分标本呈现绒毛膜变薄、空泡及细胞坏死现象;对照组胎膜细胞形态及结构完整,羊膜上皮各细胞膜层清晰可见。由表 3 可见,研究组感染假丝酵母菌例数明显多于对照组,而未感染假丝酵母菌例数明显少于对照组,假丝酵母菌感染和胎膜早破具有相关性($\chi^2 = 79.738$, $P < 0.05$)。

表 3 假丝酵母菌感染与胎膜早破的关系(n)

组别	n	感染假丝酵母菌	未感染假丝酵母菌
研究组	85	71	14
对照组	60	5	55

2.4 两组妊娠妇女产褥感染、新生儿感染及病理性黄疸发生情况 见表 4。研究组产褥感染率为 16.5%,明显高于对照组的 5.0%;新生儿感染及病理性黄疸发生率均明显高于对照组,两组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 4 两组妊娠妇女产褥感染、新生儿感染及病理性黄疸发生情况[n(%)]

组别	n	病理性黄疸	新生儿感染	产褥感染
研究组	85	16(18.8)	17(20.0)	14(16.5)
对照组	60	4(6.7)	4(6.7)	3(5.0)
χ^2		4.371	5.048	4.741
P		0.036	0.024	0.034

3 讨 论

胎膜早破是妇产科并发症中最严重的病症之一,相关妇产科学研究表明,若胎膜早破的发生率超过 12%,其引起的早产率可达到 30%^[5]。当前对胎膜早破发病机制的探讨较为一致的观点是感染所致。妊娠妇女下生殖道发生感染其病原菌可由生殖道上行到宫腔,病原菌利用释放大蛋白水解酶来降低胎膜强度,从而导致胎膜破裂^[6]。胎膜早破不仅导致妊娠妇女发生败血症、菌血症,影响其生活质量,还会导致新生儿并发症,甚至导致新生儿死亡。据相关调查资料显示,胎膜早破新生儿病死率在 2%左右^[7]。由此可见,明确胎膜早破病原菌感染,对预防胎膜早破具有重要意义。

有学者认为,胎膜早破患者与金黄色葡萄球菌、粪肠球菌和大肠埃希菌等关系明显,此类病菌引起的胎膜早破率均在 6%以上^[8]。本研究中表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌所致的

胎膜早破发生率均占 3.5%，无乳链球菌、粪肠球菌、肺炎克雷伯菌及大肠埃希菌所致的胎膜早破发生率均不足 3.0%，且两组间比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)，该结果提示，金黄色葡萄球菌、粪肠球菌等并不是导致胎膜早破的主要诱因。本研究结果同时显示，假丝酵母菌所致胎膜早破发生率为 83.5%，两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)，其中白色假丝酵母菌和光滑假丝酵母菌是重要诱发因素，二者所致的胎膜早破占假丝酵母菌所致胎膜早破的 88.7%，此结果表明，假丝酵母菌与胎膜早破关系密切，呈明显相关性。

大量资料表明，假丝酵母菌为深部真菌，属隐球酵母科，人体的消化道、皮肤、泌尿生殖道及呼吸道等通常有非白色假丝酵母菌及白色假丝酵母菌存在，为人体正常菌群，正常免疫环境下，其并非为致病菌^[9-11]。一旦人体免疫功能及其菌群所寄居的微生态环境发生变化，则较易导致外阴道假丝酵母菌感染。黏附假丝酵母菌与菌丝及芽管形成相关，阴道上皮细胞寄居的假丝酵母菌利用同黏蛋白受体来完成结合，在外源及内源作用下形成菌丝，以致侵害阴道黏膜上皮细胞，并不断繁殖、扩散，加重感染^[12]。妊娠期妇女雌激素水平升高，阴道环境呈现高糖原状态，此环境为白色假丝酵母菌出芽、生长和黏附提供了重要碳源，进而导致反复感染假丝酵母菌，增加了妊娠妇女感染假丝酵母菌的发病率^[13]。加上妊娠期孕激素降低了白细胞抑制力，以及妊娠期机体免疫力下降致阴道分泌物所含免疫球蛋白下降等因素，使阴道上皮细胞免疫活性大大下降，与此同时，宫颈管大量腺体分泌物增加，为假丝酵母菌的繁殖提供了有利条件^[14-15]。

胎膜 MMP-9 和 TMP-1 共同维护了胎膜生理平衡，MMP-9 对胎膜张力的维持起重要作用，TMP-1 是抑制特异组织 MMP-9 的抑制剂，是细胞外基质降解及积聚的关键因子，与胎膜早破关系密切^[16]。本研究结果显示，研究组 MMP-9 PU 值和 MMP-9/TNP-1 PU 值均明显高于对照组，差异均有统计学意义 ($P<0.05$)，而 TMP-1 PU 值差异无统计学意义 ($P>0.05$)，由此提示胎膜早破与其 MMP-9 表达明显相关。这是因为，假丝酵母菌导致阴道炎症反应上行，引起胎膜绒毛膜炎，大量聚集的中性粒细胞促使 MMP-9 升高，使 MMP-9/TMP-1 比例失调，细胞外基质加快降解，加重绒毛膜炎症反应，加速破坏基底膜，降低胎膜张力并弱化其结构，进而导致胎膜破裂。本研究经 HE 染色显示，研究组胎膜变薄，可见炎症并出现细胞坏死及空泡现象，而对照组胎膜细胞形态及结构较完整，羊膜上皮细胞层清晰可见。此结果进一步证实了假丝酵母菌对胎膜早破的作用。

总之，阴道假丝酵母菌感染是造成胎膜早破的重要因素之一，给妊娠妇女及新生儿均带来一定的影响，增加了妊娠妇女发生产褥感染、新生儿感染和病理性黄疸的概率。为此，妊娠妇女应注意孕期清洁卫生，减少生殖道感染机会，及时检查阴道分泌物，发现感染后应积极抗感染治疗，控制感染，降低假丝酵母菌感染及胎膜早破发生率。同时也应做好孕前口腔健康检查，避免口腔炎症反应疾病；加强孕期营养物质摄入，适当补充维生素 C 和铜元素，提高机体免疫力，防止生殖道感染；若发生胎膜早破，应根据检查结果给予针对性抗感染治疗，以改

善妊娠结局。

参考文献

- [1] 汪珊. 妊娠合并外阴阴道假丝酵母菌病的研究进展[J]. 医学综述, 2012, 18(6): 904-906.
- [2] 陆大春, 刘爱萍, 蔡秀丽. 妊娠晚期外阴阴道假丝酵母菌病感染对妊娠结局的影响[J]. 公共卫生与预防医学, 2013, 24(2): 121-122.
- [3] 乐杰. 妇产科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 109.
- [4] 马健, 李超. 细菌性阴道病联合检测技术在妊娠期妇女阴道感染诊断中的应用[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(18): 2745-2747.
- [5] 杨淑华, 刘颖, 王建红, 等. 需氧菌与假丝酵母菌感染对胎膜早破母婴结局影响的研究[J]. 中国全科医学, 2014, 17(7): 803-806.
- [6] 钱瑛, 邵耀明, 李琴. 妊娠期妇女生殖道感染的分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(7): 1386-1388.
- [7] 靳瑾, 张燕, 王志坚, 等. 胎膜早破伴新生儿感染的高危因素分析及其临床意义[J]. 南方医科大学学报, 2011, 31(3): 465-468.
- [8] 王叶平, 黄引平. 妊娠期妇女阴道微生态状况的研究[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(12): 1825-1829.
- [9] 张丽娟. 妊娠期外阴阴道假丝酵母菌病的研究进展[J]. 中国计划生育学杂志, 2014, 22(8): 566-569.
- [10] 陈昌玲, 黄春琴, 张镇松, 等. 妊娠期妇女外阴阴道假丝酵母菌检测结果与临床诊治价值的分析[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(12): 1791-1792.
- [11] Dar MS, Sreedar G, Shukla A, et al. An in vitro study of antifungal drug susceptibility of Candida species isolated from human immunodeficiency virus seropositive and human immunodeficiency virus seronegative individuals in Lucknow population Uttar Pradesh[J]. J Oral Maxillofac Pathol, 2015, 19(2): 205-211.
- [12] 郭艳蒲, 崔淑娟. 妊娠期外阴阴道假丝酵母菌病对妊娠结局的影响[J]. 实用预防医学, 2011, 18(2): 297-298.
- [13] 李海霞, 余锦芬, 代洪波, 等. 妊娠期外阴阴道假丝酵母菌病 120 例临床分析[J]. 昆明医科大学学报, 2014, 35(1): 114-115.
- [14] 陈景芝. 妊娠期女性常见阴道感染常规分析[J]. 中国微生态学杂志, 2013, 25(9): 1105-1106.
- [15] 徐倩倩, 宁玉梅. 复发性外阴阴道假丝酵母菌病发病机制的研究进展[J]. 健康研究, 2013, 33(5): 339-341.
- [16] Sukhikh GT, Kan NE, Tyutyunnik VL, et al. The role of extracellular inducer of matrix metalloproteinases in premature rupture of membranes[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2016, 29(4): 656-659.

(收稿日期: 2017-02-11 修回日期: 2017-04-18)