

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.01.014

产妇及新生儿单核细胞增生李斯特菌感染情况分析*

张霞¹, 董瑞谦^{2△}

山东省济南市妇幼保健院:1. 检验科;2. 院感科, 山东济南 250001

摘要:目的 探讨该院单核细胞增生李斯特菌(简称单增李斯特菌)感染发病情况及预防治疗措施。**方法** 回顾性选取 2012—2021 年该院检出的单增李斯特菌阳性病例为研究对象,统计分析其科室分布、发病及抗感染治疗情况。**结果** 检出的阳性病例为产妇及其分娩新生儿。产科出院患者单增李斯特菌感染率为 7.63/100 000,分娩新生儿单增李斯特菌感染率为 4.68/100 000。全院产妇、新生儿单增李斯特菌感染率为 5.32/100 000。感染产妇分娩新生儿死亡率与正常分娩产妇的新生儿死亡率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。经验性抗感染治疗,产妇用药选择针对单核李斯特菌敏感的青霉素类抗菌药物的病例数远少于新生儿,二者比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 产妇单增李斯特菌感染率虽低,但危害大,经验性抗感染治疗应首选对单增李斯特菌敏感的抗菌药物。

关键词:单核细胞增生李斯特菌; 发病率; 抗感染治疗; 产妇; 新生儿

中图分类号:R714.62

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)01-0061-04

Analysis on *Listeria monocytogenes* infection in parturients and neonates*ZHANG Xia¹, DONG Ruiqian^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Infection Management, Jinan Municipal Maternal and Child Health Care Hospital, Jinan, Shandong 250001, China

Abstract: Objective To explore the infection onset, prevention and treatment measures of *Listeria monocytogenes* infection in this hospital. **Methods** The cases of detected *Listeria monocytogenes* positive during 2012—2021 were retrospectively selected as objects. Their departments distribution, onset and infection treatment were statistically analyzed. **Results** The detected positive cases were the parturients and their delivered newborns. The infection rate of *Listeria monocytogenes* in the obstetric discharged patients was 7.63/100 000, the infection rate of *Listeria monocytogenes* in the delivered newborns was 4.68/100 000. The incidence rate of *Listeria monocytogenes* infection in the parturients and newborns in the whole hospital was 5.32/100 000. There was a statistically significant difference in neonatal mortality rate between the infected parturients and normally delivered newborns ($P < 0.05$). The number of the patients with empiric anti-infection treatment and the parturient patients with the medication selecting penicillin antibiotics which were sensitive to *Listeria monocytogenes* was much less than the newborns, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The infection rate of *Listeria monocytogenes* in the parturients is low, but which has great harm. The empiric anti-infection treatment should preferred for selecting the antibacterial agents covering *Listeria monocytogenes* sensitivity

Key words: *Listeria monocytogenes*; incidence rate; anti infection treatment; parturients; newborn

李斯特菌病是由单核细胞增生李斯特菌(简称单增李斯特菌)引起的一种罕见而严重的食源性感染疾病,表现为败血症、神经李斯特菌病和母婴感染。在怀孕期间,它可能导致孕妇无症状或发烧、头痛、腹泻、肌痛、早产、胎儿丢失以及新生儿全身和中枢神经系统感染。母体李斯特菌病大多在妊娠中期和晚期,作为散发病例或在暴发的情况下被报道。属于克隆

复合体 1、4 和 6 的菌株被称为高毒力菌株,与母体新生儿感染最为相关。新生儿可由母体绒毛膜羊膜炎导致早发败血症或通过胃肠道单增李斯特菌定植的产道发生“迟发性”脑膜炎^[1-3]。2015 年,欧洲一项 2 224 例单增李斯特菌感染病例报道显示,该病总病死率为 18.8%^[4]。2011—2016 年,中国 19 个省份报告 253 例单增李斯特菌感染患者,病死率为 25.7%,但

* 基金项目:山东省济南市卫生健康委员会科技计划项目(2022-1-41)。

作者简介:张霞,女,副主任技师,主要从事临床检验和生化检验研究。△ 通信作者, E-mail: dongruiqian@163.com。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20231019.1316.002.html>(2023-11-28)

死亡人数不包括孕妇或儿童^[5]。

尽管已知单增李斯特菌对孕产妇和新生儿有极大危害,但临床研究相对匮乏,如产科、出院患者的发病率、单增李斯特菌感染导致的孕妇流产率、孕妇单增李斯特菌感染的经验性抗菌药物选择及有效性评价。本研究回顾性分析 2012—2021 年本院检出的产妇及新生儿单增李斯特菌感染病例,旨在为单增李斯特菌感染的诊断、预防、治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用回顾性调查方法选取本院产科 2012—2021 年检出单增李斯特菌的产妇与新生儿病例为研究对象,其中 9 例活产产妇,5 例流产产妇,9 例新生儿,共 23 例。纳入标准:(1)单增李斯特菌培养阳性;(2)产妇(均为单胎)及其所分娩新生儿;(3)病历资料完整。排除标准:(1)非孕产妇;(2)非宫内感染新生儿。本研究经本院伦理委员会审批(审批号:2023-01-057)。

1.2 方法

1.2.1 数据采集 通过病历检索系统收集目标菌检出情况,查阅目标病例,提取病历中患者入院基本信息、用药记录、手术情况、生命体征(体温)、临床表现、微生物培养结果、出院诊断、日常病程,以及中性粒细胞比例、降钙素原、C 反应蛋白检测结果等。

1.2.2 研究分组 以无菌标本或密切相关标本检出单增李斯特菌为依据纳入分析。以分娩后胎儿是否成活为次级指标,将产妇分为成活组(9 例)和流产组(5 例)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计软件对所有数据进行统计处理和分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 检出年份及例数 查询 2012 年 1 月至 2021 年 12 月本院产科单增李斯特菌阳性产妇和新生儿病例 23 例,其中 2019 年检出最多,为 6 例,2015 年和 2017 年为 0 例。其中,成活组产妇 9 例,流产组产妇 5 例。分娩新生儿 9 例。

2.2 成活组母子检出情况 成活组 9 例产妇分娩,其中成活新生儿 8 例,另外 1 例新生儿出生 5 d 后死亡。7 例产妇单增李斯特菌检测阳性,所分娩新生儿 5 例阳性;2 例产妇单增李斯特菌检测阴性但所分娩新生儿阳性。1 例产妇表现为重度感染。7 例产妇检出标本分别为羊水 3 例,全血 3 例,阴道分泌物 3 例,胎膜 1 例。其中,1 例产妇全血、羊水、胎膜标本均为阳性,1 例全血、阴道分泌物均为阳性。

本组产妇中 5 例为足月生产,大于 37 周。5 例产后出现发热、中重度绒毛膜羊膜炎,但愈后良好。其中 8 例产妇治疗均首选头孢类抗菌药物或奥硝唑,之

后 6 例调整为青霉素类或碳青霉烯类抗菌药物。另外 1 例阴道分泌物检出单增李斯特菌,但无感染表现,经阴道分娩,产后 4 d 出院,未使用抗菌药物治疗。

经统计,9 例产妇分娩孕周(35.84 ± 3.02)周,人均检出全血、羊水、阴道分泌物阳性标本数为 1(0,1)例,胎动减少、腹痛、腹胀、胎心增速、发热、见红的相关异常主诉数为 2(1,2)条,产前最高体温(37.7 ± 1.2) $^{\circ}\text{C}$,产后最高体温(38.7 ± 1.3) $^{\circ}\text{C}$,各病例绒毛膜羊膜炎、胎儿窘迫、先兆早产、脓毒症、羊膜腔感染、泌尿系统感染、阴道炎等相关出院诊断或病理诊断数为 3(2,3)条,分娩方式:8 例剖宫产、1 例经阴道分娩,平均住院天数为 8.5(7.0,11.0)d,预后均良好。

经统计,9 例新生儿(其中 1 例死亡),人均检出全血、咽拭子、粪便阳性标本数为 1(1,1)例,新生儿表现为发热、窒息、呼吸困难、三凹征、血便等感染阳性体征数为 1(1,1)条,最高体温(37.4 ± 0.5) $^{\circ}\text{C}$,新生儿窒息、败血症、心肌损伤、消化道出血、肺出血、新生儿肺炎、新生儿化脓性脑膜炎感染相关诊断数为 2(1,5)条,使用敏感抗菌药物为 3(2,3)种,出生体质量($2\,678.9 \pm 548.4$)g,住院时间为 15(7,16)d。7 例治愈,1 例手术,1 例死亡。

成活组 9 例产妇,孕周均大于 32 周,其中 5 例 37 周以上。例 2 分娩的新生儿因早发宫内严重感染死亡。例 1 因“停经 32 周、胎动减少 3 d、下腹坠胀伴腰酸 0.5 d”入院就诊。例 2 因“不规律下腹痛伴阴道流水 5 h”入院,入院 9 h 后因发热、胎心减速进行剖宫产。孕妇带菌时间长,导致胎儿宫内感染严重而死亡。例 3 阴道分泌物检出阳性菌,但产后发热,其子出现血便,诊断为败血症。例 4 羊水标本检出单增李斯特菌,但自身感染较轻,分娩住院 7 d 后出院,其子未检出阳性菌,但出现发热等感染表现,治疗 7 d 后出院。例 5 因“自觉胎动消失 1 d,胎心监护 150~170 次/分”入院,分娩后除自身感染较重,诊断为脓毒症外,新生儿诊断败血症、化脓性脑膜炎,但母子经治疗结局良好。例 6 仅阴道分泌物检出阳性菌,产妇自身无感染表现,其子出生后出现发热,血培养阳性,治疗 16 d 痊愈出院。例 7 第 1 次入院表现为单增李斯特菌感染,但病原学检查未检出阳性菌,诊断为上呼吸道感染。第 2 次入院后,全血、羊水、胎膜标本均检出阳性菌。例 8 入院药物治疗也未首先考虑单增李斯特菌感染。例 9,停经 38 周⁺,发热伴胎动减少 1 d,血培养阳性,所分娩新生儿未检出单核李斯特菌,母子均治愈出院。

9 例新生儿中 7 例新生儿检出阳性菌,标本来源分别为全血 7 例,咽拭子 2 例,粪便 1 例,其中 2 例检测全血和咽拭子标本同时阳性,1 例检测全血和粪便标本同时阳性。8 例治疗首选青霉素类抗菌药物或美罗培南,1 例首选头孢类抗菌药物,后调整为青霉素类抗菌药物。

2.3 流产组产妇情况 5 例流产产妇检出单增李斯特菌, 2013、2014、2018 年各 1 例, 2019 年 2 例。5 例产妇流产或死胎引产, 流产孕周为 22~28 周, 共同特征为发热, 入院时 3 例死胎, 2 例宫缩频繁, 均在入院当日流产或引产。5 例产妇愈后良好。检出单增李斯特菌标本分别为羊水 1 例、全血 2 例、阴道分泌物 2 例。3 例治疗首选头孢类抗菌药物, 1 例首选红霉素, 1 例首选奥硝唑和阿莫西林。

经统计, 流产组 5 例产妇流产孕周 (24.43 ± 2.46) 周, 人均检出羊水、全血、阴道分泌物阳性标本数为 1(1, 1) 例, 胎动消失、发热、腹痛、阴道流血、排出妊娠组织的相关异常主诉为 (2.20 ± 0.45) 条, 产前最高体温 (38.6 ± 0.9) °C, 产后最高体温 (36.3 ± 0.7) °C, 死胎、绒毛膜羊膜炎、胎膜早破、难免流产、羊膜腔感染、脓毒血症、泌尿系统感染的相关诊断为 2(1, 3) 条, 使用敏感抗菌药物病例为 3(2, 3) 例, 均预后良好。

5 例产妇流产或死胎引产, 孕周均在 28 周以下。综合 5 例主诉, 大部分于发热 1 d 以上或胎动消失后就诊, 错失救治最佳时机。回顾性病例分析发现, 分娩前 2 周, 患者出现发热、呕吐、腹泻、子宫收缩等表现。

2.4 经验性治疗抗菌药物选择 使用抗菌药物治疗的 9 例成活组产妇、5 例流产组产妇及 9 例新生儿, 产妇感染治疗首选青霉素类抗菌药物 0 例, 新生儿感染治疗首选青霉素类抗菌药物 8 例。经验性使用抗菌药物治疗过程中, 所选择的抗菌药物针对单增李斯特菌敏感的病例数, 18 例产妇中有 0 例, 新生儿 9 例中有 8 例, 两组用药选择情况比较, 差异有统计学意义 ($P=0.003$)。

2.5 涉及感染产妇胎儿结局比较 14 例产妇纳入研究, 其中活产 9 例, 流产 5 例。活产 9 例中, 1 例 5 d 后死亡, 单增李斯特菌感染产妇分娩新生儿死亡率为 11.11% (1/9)。本院 2012—2021 年报告 1 岁以内婴儿死亡率为 1.42% (215/151 174), 正常分娩新生儿死亡率为 1.06% (160/151 174)。单增李斯特菌感染产妇分娩新生儿死亡率与正常分娩产妇的新生儿死亡率比较, 差异有统计学意义 ($P=0.011$)。

2.6 产妇、新生儿感染单增李斯特菌发病情况 产科出院患者单增李斯特菌感染率为 7.63/100 000, 分娩新生儿单增李斯特菌感染率为 4.68/100 000。全院产妇、新生儿单增李斯特菌感染率为 5.32/100 000。

3 讨 论

单增李斯特菌感染对胎儿的成活有重大影响。单增李斯特菌对头孢类抗菌药物具有天然耐药性, 经验性抗感染用药应首选青霉素类抗菌药物, 这对于预防单增李斯特菌感染病例发生严重后果有重要意义。但本研究涉及的病例由于用药习惯, 在经验性抗感染治疗中, 首选青霉素类抗菌药物治疗的病例明显少于

首选头孢类抗菌药物等治疗的病例, 经验性用药选择有差异。

本研究汇总了 10 年发病数据, 发病率的基础数据来源时间跨度更长, 依据更充分。本机构检出的单增李斯特菌感染病例均为产妇及其分娩新生儿, 其他科室如妇科、外科、儿科等未见检出。本研究从统计学角度, 分析单增李斯特菌感染对胎儿丢失的影响, 而以往研究侧重于病例个案^[6-9], 或针对所有医疗机构、所有人群的发病情况^[10], 或基于国外该菌感染病例数据。本研究结果和结论有助于妇幼保健机构孕产妇的精细化管理, 有助于消除单增李斯特菌感染早期治疗的不利因素, 有助于增加经验用药选择的合理性。

李斯特菌感染建议以青霉素为基础的治疗 (大剂量青霉素或阿莫西林) 结合庆大霉素治疗侵袭性感染; 复方三噁唑可用于对青霉素不耐受的患者^[11]。妊娠期间不明原因发热患者应高度警惕, 如疑为单增李斯特菌感染, 经验性治疗应选择有效的抗菌药物。单增李斯特菌对头孢类抗菌药物具有天然耐药性, 推荐剂量主要基于单增李斯特菌脑膜炎治疗建议, 3~12 g/d, 持续 7~28 d, 直至分娩; 或阿莫西林 100 mg/(kg·d), 持续 2 周, 联用与阿莫西林具有协同作用的庆大霉素 5 mg/(kg·d), 持续 3~5 d。为了使抗菌药物有效渗透到宿主细胞, 保持较高细胞内浓度, 需维持足够药物浓度或保持 pH 值不变^[12]。

单增李斯特菌经口进入人体, 首先到达小肠黏膜, 再经循环系统和淋巴结进入其他器官。单增李斯特菌是细胞内细菌, 易隐藏于宿主细胞, 某些内联蛋白有利于单增李斯特菌攻击宿主细胞, 一旦进入细胞, 单增李斯特菌就会释放李斯特菌溶素和磷脂酶, 溶解液泡膜。当单增李斯特菌到达细胞质时, 侵蚀宿主细胞的细胞骨架, 迅速增殖并促进肌动蛋白丝发育, 使感染细胞的肌动蛋白丝在一个极点聚合, 形成肌动蛋白尾和细菌细胞间传递所需的突起, 有利于细菌在细胞内移动, 穿透细胞质并最终到达质膜。随后, 该菌利用质膜突起和细胞间扩散感染邻近细胞。单增李斯特菌这种特殊的细胞内循环作用机制使其避免接触细胞外环境, 逃避人类的 T 细胞免疫, 从一个细胞移动到另一个细胞, 继续感染其他器官和组织。此外, 抗体、补体、中性粒细胞也失去了对宿主细胞的保护作用。单增李斯特菌的毒力取决于受感染者的免疫力、菌株类型和感染范围。摄入 $10^4 \sim 10^6$ 菌株/克食物即可导致李斯特菌感染。对于免疫缺陷高危人群, 其感染所需菌株量更低^[13]。

有研究报道, 产妇单增李斯特菌感染潜伏期较长, 该病潜伏期为 19.0~27.5 d, 比神经系统疾病 (9 d) 和菌血症 (2 d) 更长^[14-16]。李斯特菌感染主要发生在妊娠晚期 (66%), 而不是妊娠早期 (3%), 并可导致严重感染甚至新生儿死亡^[17-19]。

本研究虽然汇总了本院 10 年的产妇、新生儿单增李斯特菌感染数据,但样本量相对较少,数据来自一家机构,还有待于扩大样本量及数据覆盖面。妇女儿童是社会的重要群体,是国家妇女儿童发展纲要的重要关注对象。关注国民全生命周期健康,首先要关注妇女儿童健康,关注影响妇女、儿童生命健康的每一个环节。临床需提高对妊娠期感染李斯特菌的认识,早期诊断,早期治疗可明显改善母婴愈后。本研究既从统计学角度对单增李斯特菌感染的发病率及对产妇、新生儿的影响程度提供了数据,又从抗感染经验性用药的早期治疗方面提出了建议。

参考文献

- [1] CHARLIER C, DISSON O, LECUITA M. Maternal-neonatal listeriosis[J]. *Virulence*, 2020, 11(1):391-397.
- [2] SCHLECH W F. Epidemiology and clinical manifestations of listeria monocytogenes infection[J]. *Microbiol Spectr*, 2019, 7(3):14.
- [3] IVO VAN W, JONAS T B, MARTIN C, et al. Retrospective validation of whole genome sequencing-enhanced surveillance of listeriosis in Europe, 2010 to 2015[J]. *Euro Surveill*, 2018, 23(33):1700798.
- [4] LI W, BAI L, FU P, et al. The epidemiology of listeria monocytogenes in China[J]. *Foodborne Pathog Dis*, 2018, 15(8):459-466.
- [5] WANG Z Y, TAO X J, LIU S, et al. An update review on listeria infection in pregnancy[J]. *Infect Drug Resist*, 2021, 14:1967-1978.
- [6] 宋敏, 牟瑞丽, 张琳琳, 等. 妊娠合并单核李斯特菌感染 7 例临床分析[J]. *现代妇产科进展*, 2021, 30(3):200-203.
- [7] 曹世姣, 叶柳青, 李会琴. 妊娠合并李斯特菌感染 7 例临床分析[J]. *国际妇产科学杂志*, 2020, 47(5):584-589.
- [8] 卫蕾, 张力, 刘兴会, 等. 妊娠期单核细胞增多性李斯特菌感染并文献复习[J/CD]. *中华妇幼临床医学杂志(电子版)*, 2018, 14(2):218-223.

- [9] 张心红, 王凤英. 妊娠晚期李斯特菌感染致胎死宫内 1 例临床分析并文献复习[J]. *检验医学与临床*, 2021, 18(3):429-431.
- [10] HERRADOR Z, GHERASIM A, LOPEZ-VELEZ R, et al. Listeriosis in Spain based on hospitalisation records, 1997 to 2015: need for greater awareness[J]. *Euro Surveill*, 2019, 24(21):1800271.
- [11] MARIA V I, NISHA R, LUKE S M, et al. Listeria monocytogenes infections: presentation, diagnosis and treatment[J]. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2021, 82(10):1-6.
- [12] 石璐, 唐莲, 李静静, 等. 临床药师参与围产期李斯特菌病治疗一例[J]. *临床药物治疗杂志*, 2022, 20(4):85-88.
- [13] WANG Z Y, TAO X J, LIU S, et al. An update review on listeria infection in pregnancy[J]. *Infect Drug Resist*, 2021, 14:1967-1978.
- [14] ANGELO K M, JACKSON K A, WONG K K, et al. Assessment of the incubation period for invasive listeriosis[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(11):1487-1489.
- [15] GORLET V, KING L A, VAILLAN T, et al. What is the incubation period for listeriosis[J]. *BMC Infect Dis*, 2013, 13(1):11.
- [16] CHARLIER C, GOFFIFINET F, AZRIA E, et al. Lecuit. Inadequate management of pregnancy-associated listeriosis: lessons from four case reports[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20(3):246-249.
- [17] FOUNTI KHSIM I E, MOHANARAJ-ANTON A, HORTE I B, et al. Listeriosis in pregnancy: an umbrella review of maternal exposure, treatment and neonatal complications[J]. *BJOG*, 2022, 129(9):1427-1433.
- [18] ANTONIO S A, LIDIA A C, JOSÉ R B, et al. Late stillbirth due to listeriosis[J]. *Autops Case Rep*, 2018, 8(4):e2018051.
- [19] JOSÉ A V, EMILIA K, MARIELA S. Listeria placental infection[J]. *mBio*, 2017, 8(3):e00949.

(收稿日期:2023-04-10 修回日期:2023-10-15)

(上接第 60 页)

- et al. CD4⁺ T cell derived NGAL modifies the outcome of ischemic acute kidney injury[J]. *J Immunol*, 2020, 204(3):586-595.
- [13] LIU X, ZHAO X, DUAN X, et al. Knockout of NGAL aggravates tubulointerstitial injury in a mouse model of diabetic nephropathy by enhancing oxidative stress and fibrosis[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(4):321.
 - [14] 张会芬, 杨宏秀, 刘丽, 等. 血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白、胱抑素 C 及尿白蛋白肌酐比值、N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶检测在早期糖尿病肾脏疾病中的应用价值[J]. *中国糖尿病杂志*, 2018, 26(4):309-315.
 - [15] 董照刚, 郑喜胜, 贾明雅, 等. 尿 NAG、血 PCT 及 SOFA 评分对脓毒症患者急性肾损伤的预测价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(23):3534-3538.
 - [16] 朱晶洁, 吴磊, 王春, 等. 血清鸢尾素、胱抑素 C、视黄醇结

合蛋白联合检测在早期糖尿病肾病诊断中的应用[J]. *糖尿病新世界*, 2022, 25(14):9-12.

- [17] 朱晗玉. 糖尿病肾病诊断及预后生物学标志物的研究现状与展望[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2018, 32(1):1-4.
- [18] 张驰, 谢晓慧, 郑芳芳, 等. 血清 Fetuin-A、NGAL 对糖尿病肾病的早期诊断价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(1):1-6.
- [19] 张志斌, 温庆辉, 张锡波. 高血压肾病早期血清 Cys C、β₂-MG 和尿 NAG、RBP 水平检测及临床意义[J]. *海南医学*, 2021, 32(23):3024-3027.
- [20] 张佳思, 邹春波, 卢宇, 等. 血脂蛋白磷脂酶 A2 和中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白在诊断早期糖尿病肾病中的价值[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2021, 41(6):770-775.

(收稿日期:2023-03-11 修回日期:2023-10-12)