

感染产妇麻醉管理的研究进展

黄绍强[△] (综述, 审校)

(复旦大学附属妇产科医院麻醉科 上海 200090)

【摘要】 孕产妇的感染临床上并非少见,包括各种病毒和细菌感染,对母体及胎儿都会造成威胁。诊断为感染的产妇,无论是分娩镇痛还是剖宫产麻醉,对麻醉医师而言都是一种挑战,最为顾虑的是椎管内麻醉或镇痛是否会增加中枢神经系统感染或神经损害的风险。目前没有针对感染及发热患者麻醉管理的通用指南,但已经证实感染和发热并非椎管内阻滞的绝对禁忌证,不过麻醉的实施仍需根据每一位产妇个体情况及致病微生物来权衡利弊。结合目前的证据,本文就临床常见几种类型的感染产妇其麻醉管理作一分析,重点是椎管内麻醉或镇痛的可行性。

【关键词】 麻醉,产科; 感染; 病毒; 细菌; 椎管内麻醉

【中图分类号】 R614 **【文献标识码】** B **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2019.01.021

Research progress on anesthetic management of the parturient with infection

HUANG Shao-qiang[△]

(Department of Anesthesiology, Obstetrics and Gynecology Hospital, Fudan University, Shanghai 200090, China)

【Abstract】 Maternal infections, including a variety of viral or bacterial infections, are not rare clinically, which will all be a threat to maternal and fetus. A parturient diagnosed with infection is definitely a challenge to the anesthesiologist, whether labor analgesia or cesarean delivery. The most concern is that neuraxial analgesia/anesthesia may increase risks of the central nervous system infection or neurologic deficit. There are currently no universal guidelines of anesthetic management on patients with infection and fever, but it has now been well established that the presence of infection and fever is not the absolute contraindication of neuraxial anesthesia. Nevertheless, anesthetic performance should be based on an individual risk-to-benefit ratio, obstetrical indications, and pathogenic microorganism. In combination with the evidences, this paper is to discuss the anesthetic management for parturients with several common types of infection, and the safety of neuraxial analgesia/anesthesia will be highlighted.

【Key words】 anesthesia, obstetrical; infection; virus; bacteria; neuraxial anesthesia

感染是世界范围内引起发病和死亡的主要原因之一,其严重程度和疾病病程取决于致病微生物的毒力、受感染者的免疫状态以及可获得的治疗。有

证据表明,与普通人群相比,某些病毒(比如流感、疱疹病毒等)在孕产妇中的感染率更高^[1-2]。孕产妇最常感染的病毒依次包括流感病毒、单纯疱疹病毒

[△]Corresponding author E-mail: timrobbins71@163.com

(herpes simplex virus, HSV, 包括 1 型和 2 型)、肝炎病毒、巨细胞病毒、乳头状瘤病毒及人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)等^[3]。妊娠期最常见的细菌感染包括泌尿系统感染、绒毛膜羊膜炎、呼吸道感染和产后子宫内膜炎,分娩时细菌感染的发生率大约 3.1%,而孕产妇败血症的发病率有报道为 0.07%,最常见的致病菌是革兰氏阴性菌(95%)^[3]。

由于致热源对下丘脑的作用,感染常引起发热反应。通常胎儿体温比母亲体温高约 0.5℃,母体发热(核心体温>38℃)会导致氧耗增加,同时胎儿氧供降低。因此,妊娠及分娩期合并感染和发热,对母体及胎儿都会造成威胁,甚至增加母体及胎儿的致病率和死亡率,给产科医师和麻醉医师都带来挑战。麻醉医师最关心的是这类产妇分娩镇痛或剖宫产时椎管内阻滞是否安全。由于与全麻相比,椎管内阻滞胎儿的药物暴露少、且可以避免全麻所面临的困难气道和反流误吸的风险,因此是产科麻醉首选的方式。但是面对感染和发热的产妇,穿刺操作是否会引发椎管内感染以及中枢神经系统(central nervous system, CNS)并发症是一大难题。

目前没有专门针对感染及发热患者麻醉管理的指南,但已有相当多的证据表明感染和发热并非椎管内阻滞的绝对禁忌证^[3],不过我们仍然需要针对每一位个体权衡利弊,包括分娩产妇镇痛意愿的强烈程度、手术产妇是否有全麻的高危因素(饱胃、困难气道等)以及致病微生物的特点等。结合目前的证据,本文就临床常见的几种产妇感染类型其麻醉管理作一分析,重点是椎管内阻滞的安全性。

病毒感染

流感病毒 流感病毒可分为甲、乙、丙 3 型,其中甲型流感常发生抗原变异,传染性大,传播迅速,易发生流行。其潜伏期为 1~7 天,多数为 2~4 天,临床表现急性起病、高热、全身疼痛、显著乏力和轻度呼吸道症状。流感通常具有自限性,但孕产妇感染后易发生肺炎,出现呼吸困难、低氧血症,可导致流产、早产甚至胎死宫内,也可加重原有基础疾病,严重者可导致死亡^[4]。

研究发现,甲型流感可能伴发脑炎或其他神经系统损害,尤以儿童为多。这就让人顾虑,患有流感的产妇如需分娩镇痛,椎管内阻滞操作是否会将病毒向 CNS 播散。流感引起脑炎的发病机制不明,有人认为是病毒侵入血脑屏障,对 CNS 的直接作用,

但目前更多的学者认为是抗原抗体免疫反应所引起的继发损害,其证据包括接种流感疫苗(已灭活的病毒)后也有发生急性脑膜炎的报道^[5]。美国疾控中心的一个研究显示,在鼻咽分泌物确诊 H1N1 甲型流感病毒感染且出现神经系统损害的儿童,脑脊液中分离不出 H1N1 病毒^[6]。

流感病毒主要在气管和支气管黏膜上皮复制,呼吸道黏膜中病毒滴度的高峰与全身症状(发热、寒战、头痛、呕吐等)起病往往是一致的。在 20 世纪 70 年代一项早期研究中,63 例全身症状明显的甲型流感患者,有 11 例可从血液中分离出病毒,以起病第 3 天成功率为高,但之后大多数研究者并未从血中分离到流感病毒^[4]。所以目前认为流感全身症状主要与炎症因子的释放有关,而病毒血症非常罕见,即使有也很短暂,主要在起病早期^[7]。因此,椎管内阻滞在流感发病早期是禁忌的,尤其是未经抗病毒治疗者,而急性感染的全身原发症状消退后可考虑实施,不过因缺乏足够的安全资料,还是以硬膜外阻滞为宜,避免腰麻,并且事先与患者充分沟通^[4]。

HSV HSV 分为两型:1 型感染通常为口唇病损,通过口腔分泌物传播;2 型感染主要引起生殖道皮肤或黏膜的水泡样或丘疹性皮损,伴疼痛,性接触是主要传播方式。两种类型的 HSV 感染有一个共性,即无症状的潜伏期因病毒再激活而终止,疾病发作。潜伏期时病毒常驻留在感觉神经节。

在哈佛医学院 Brigham 妇女医院一项 6 年的回顾性研究中,169 例产妇因 HSV 感染行剖宫产手术,其中初次感染为 5 例,产后有 1 例(实施腰麻)发生左下肢肌力减退,持续 1 周好转(神经并发症发生率 20%),其病因无法确定,而另外 164 例为再次感染,产后无 1 例发生神经并发症^[8]。此外还有其他一些 HSV 再次感染患者安全实施椎管内阻滞的研究报道^[3,9],不过现有的资料还不能对 HSV 初次感染患者椎管内阻滞的安全问题上结论。理论上初次感染时由于病毒血症的存在,椎管内阻滞还是可能促使病毒向 CNS 传播,尤其是腰麻。而初次感染后 4~6 周产生永久性抗体,再次或复发的 HSV 感染极少出现病毒血症,因此实施椎管内阻滞是安全的^[3,8-9]。所以,对于 HSV 感染的产妇,有必要在麻醉前区分是初次还是再次感染。那么临床上如何鉴别呢?如果产妇能回忆起既往 HSV 感染病史,确定本次发病为再次感染就很容易;如果没有之前感染的记忆,就需要根据临床症状进行区分,典型的

生殖道病损同时合并全身症状(发热、头痛、肌痛)通常提示为初次感染,不过大约 30% 初次感染者并无症状,这会增加鉴别的难度^[3]。如穿刺部位有活动性皮损,则无论初次还是再次感染,均禁忌椎管内阻滞。这是因为所有 α 疱疹病毒(如 HSV 和水痘-带状疱疹病毒)都可通过直接接触传播^[10-11],活动性感染时病毒在皮肤及黏膜(包括口唇、生殖道黏膜)上皮细胞进行复制^[12-13],因此如穿刺部位有皮损,就可能因为穿刺操作将病毒带入脑脊液中,引起 CNS 感染。

值得关注的是,与全身用药相比,椎管内注射阿片类药物可能会增加 HSV-1 病毒再激活的风险。不同的研究中,HSV 再激活发生率略有不同。在 Crone 等^[14]的前瞻性随机对照研究中,187 例剖宫产产妇术后分别肌注阿片类药物或硬膜外注射吗啡(4~5 mg),结果术后 5 天内肌肉注射组口唇疱疹发病率为 0,而硬膜外吗啡组为 14.6%。在另外一项样本量(811 例)更大的前瞻性随机对照研究中,术后胃肠外应用吗啡的产妇口唇疱疹发病率为 0.5%,而硬膜外吗啡组为 5.2%,硬膜外吗啡发生口唇疱疹的风险是胃肠外吗啡的 11.5 倍(95% CI: 2.6~49.4)^[15]。Davies 等^[16]选择有明确 HSV 感染史的 100 例产妇,随机接受吗啡静脉镇痛或鞘内注射 0.25 mg,结果显示产后口唇疱疹复发率分别为 16.6% 和 38% ($P=0.028$)。除了吗啡,芬太尼、哌替啶在普通人群中也有类似报道^[17]。椎管内阿片类药物诱发 HSV 再激活的机制目前还不清楚,可能与脑脊液中阿片类药物触发了延髓瘙痒中枢,通过抓挠间接激活了在三叉神经休眠的 HSV,另一个解释是吗啡在分子水平导致的免疫应答改变,引起 HSV 在三叉神经复制。由于产后 HSV 再激活容易造成新生儿 HSV 感染,严重者出现神经发育异常甚至死亡。因此在制订麻醉计划时要考虑 HSV 病史,既往感染的产妇,不建议椎管内应用阿片类药物^[17]。

玫瑰糠疹 玫瑰糠疹典型皮肤表现呈圣诞树型,早期认为它是一种自身免疫性疾病,目前越来越多的证据支持其是由人类疱疹病毒(human herpes virus, HHV)6 或 7 型(均属于 β 疱疹病毒)感染引起,因为在血液中可分离出相关病毒^[18]。不同于 α 疱疹病毒,所有 β 疱疹病毒(如巨细胞病毒、HHV-6 和 HHV-7)主要存在于循环系统 CD4⁺ 淋巴细胞中,不通过直接接触传播^[2]。利用透射电镜和原位

杂交技术检查处于活跃期的玫瑰糠疹患者皮肤,并未发现疱疹病毒,因此目前认为“玫瑰糠疹的皮肤损害不是由于表皮细胞的直接感染,而是全身病毒复制时的一种被动应答”^[19]。所以这类患者即使穿刺部位有皮损,椎管内阻滞操作也不太可能将病毒从皮肤直接带入脑脊液。

然而有研究表明,与其他神经系统疾病相比,脑炎患者脑脊液中 HHV-6 IgG 和 IgM 水平明显升高,40% 的脑炎患者可检出游离 HHV-6 DNA (与活动性感染相关),而其他非脑炎的多种类型神经疾病患者游离 HHV-6 DNA 检出率为 0,这说明脑炎的发生与 HHV-6 感染关系密切^[20],因此需要警惕 HHV-6 感染者继发脑炎的可能。尽管与 α 疱疹病毒感染相比,玫瑰糠疹患者椎管内阻滞操作时直接将病毒从皮肤种植到 CNS 的风险很小,但由于病毒血症的存在,从血液播散到 CNS 的风险与 HSV 是相同的,并且针对 HHV-6 和 HHV-7 抗病毒治疗并未显示有效,因此选择椎管内阻滞应非常谨慎,需要权衡利弊并与患者充分沟通。由于穿刺操作不能完全避免血管损伤和出血,腰麻可能将 HHV-6 和 HHV-7 带入脑脊液而引起脑炎,因此如选择椎管内阻滞,硬膜外相对更合适,不过仍需对可能的神经或感染并发症保持高度警惕^[2]。

HIV HIV 感染率近年来逐渐增加,阳性的孕产妇垂直传播主要发生在分娩过程中,目前认为择期剖宫产和齐多夫定治疗对于预防 HIV 垂直传播有叠加效应,因此对于这类产妇推荐剖宫产分娩。已经有大量证据表明在 HIV 阳性的患者实施椎管内阻滞是安全的。

Tom 等^[21]在非产科人群进行的回顾性研究中,252 例 HIV 感染者进行了至少 1 次诊断性腰穿,其中 9 例(7 例血清学阳性,2 例血清学阴性)因为硬脊膜穿破后头痛实施了硬膜外血补丁,其后最长随访 2 年,并没有发现新增的神经病学异常或感染。Gershon 等^[22]针对产妇的回顾性研究中,一共有 96 例已知感染 HIV 而无症状的产妇分娩,其中 36 例椎管内阻滞(28 例硬膜外阻滞、8 例腰麻),11 例全麻,22 例局麻/静脉,27 例未接受麻醉,不同麻醉方式的产妇产后 2 天和 6 周并发症发生率并无差异,随访至产后 2 年均无神经后遗症。另一个前瞻性病例对照研究中,44 例 HIV 感染产妇和 45 例非感染产妇均在腰麻下行择期剖宫产手术,两组术中、术后的并发症发生率差异无统计学意义,HIV 感染

者术后血中病毒载量和淋巴细胞分型也无明显变化^[23]。

其实 HIV 是高度亲神经病毒,在疾病早期即有 CNS 感染,多达 95% 未治疗者脑脊液中可检出 HIV mRNA,并且高效抗逆转录病毒治疗可显著降低血和脑脊液中 HIV 病毒量^[24]。因此,对于 HIV 感染的患者无须顾虑椎管内阻滞会将病毒引入 CNS。但麻醉前应仔细体检并记录已经出现的神经功能缺损,另外还需注意患者是否有药物滥用史及对麻醉的影响。

细菌感染 分娩时产妇细菌感染的发生率大约为 3.1%,而产妇血样中单纯出现细菌(未合并感染或发热)的概率更高,即使常规操作(如插导尿管)也可能导致短暂菌血症^[3]。

有不少证据表明对于败血症患者椎管内阻滞是安全的。Tyagi 等^[25]将 66 例肠穿孔急性腹膜炎行急诊开腹手术患者随机分为两组,一组单纯全麻,一组全麻复合硬膜外阻滞,结果显示,硬膜外阻滞可以改善急性腹膜炎患者术后胃肠道功能,缩短住院时间,而 33 例患者均未见椎管内神经或感染并发症。Kotzé 等^[26]在 46 例脓胸儿童开胸手术后实施硬膜外镇痛取得满意效果,并且没有发现椎管内感染或神经并发症。此外,很多研究表明抗生素的应用可以迅速降低血液和脑脊液中的细菌浓度^[27-28]。

对于细菌感染发热的患者,目前没有证据表明硬脊膜穿刺与脑炎或硬膜外脓肿有关,大多数椎管内感染主要与手术操作或细菌的血行传播相关,而非椎管内阻滞,所以椎管内阻滞还是可以安全实施的。但有几点仍需注意,大多数权威组织建议在麻醉前尽早进行抗生素治疗,并且由于发热增加患者氧耗,因此围术期应充分供氧,麻醉医师仍需要根据产妇个体情况来权衡利弊^[3]。

至于严重感染发生脓毒症休克的产妇,治疗以静脉广谱抗生素和心血管监测指导下的液体复苏为主,如有手术指征,急诊手术也应尽可能在建立有创监测和积极复苏后进行,以使产妇尽可能在最佳状态下分娩。脓毒症晚期常合并低心输出量、低循环血量、低血压和凝血功能障碍,因此禁忌椎管内阻滞,全麻诱导也应尽可能选择对心血管功能影响小的药物,比如依托咪酯。至于肌松药,需要提醒的是伴有代谢性酸中毒和低血容量的患者应用琥珀胆碱易发生高钾血症,尤其是持续超过 1 周的脓毒症患者,因此麻醉诱导前需纠正液体和电解质紊乱,最好

避免使用琥珀胆碱^[29];对于产科全麻快速顺序诱导,罗库溴铵是目前非去极化肌松药中起效最快的,可以优先选择。此外也需要考虑到某些抗生素与肌松药之间的相互作用,比如氨基糖甙类抗生素和四环素明显延长肌松时效,头孢菌素和青霉素未见增强肌松的报道,因此需要根据之前使用抗生素的类型来决定是否调整肌松药剂量,以防长时间神经肌肉阻滞。

结语 感染的产妇选择何种方式进行分娩镇痛或剖宫产麻醉常给麻醉医师带来困惑,在这方面目前尚没有通用的指南,但现有的资料已经表明感染和发热并非椎管内阻滞的绝对禁忌证,不过麻醉的实施仍需根据每一位产妇的个体情况及致病微生物的特点来权衡利弊。对于病毒感染而言,避免在病毒血症期进行穿刺,椎管内阻滞是安全的。至于细菌感染引起的败血症,没有证据表明硬脊膜穿刺与脑炎或硬膜外脓肿有关,尽早进行抗生素治疗后,椎管内阻滞也是安全的。但穿刺部位存在 α 疱疹病毒感染或细菌感染时则禁忌椎管内阻滞。

参 考 文 献

- [1] NEUZIL KM, REED GW, MITCHEL EF, et al. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women[J]. *Am J Epidemiol*, 1998, 148(11): 1094 - 1102.
- [2] WERNITZ M, CHUN C, TOGIOKA BM. Anesthetic considerations for neuraxial anesthesia in pregnant patients with pityriasis rosea with skin lesions covering the lumbar spine[J]. *A A Case Rep*, 2016, 7(8): 165 - 168.
- [3] KUCZKOWSKI KM, REISNER LS. Anesthetic management of the parturient with fever and infection[J]. *J Clin Anesth*, 2003, 15(6): 478 - 488.
- [4] LEE AI, HOFFMAN MJ, ALLEN NN, et al. Neuraxial labor analgesia in an obese parturient with influenza A H1N1[J]. *Int J Obstet Anesth*, 2010, 19(2): 223 - 226.
- [5] DRAGO L, ATTIA MW, DEPIERO A, et al. Influenza A-associated meningoencephalitis[J]. *Pediatr Emerg Care*, 2005, 21(7): 437 - 439.
- [6] CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Neurologic complications associated with novel influenza A (H1N1) virus infection in children-Dallas, Texas, May 2009[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2009, 58(28): 773 - 778.
- [7] LIKOS AM, KELVIN DJ, CAMERON CM, et al. Influenza viremia and the potential for blood borne transmission[J]. *Transfusion*, 2007, 47(6): 1080 - 1088.
- [8] BADER AM, CAMANN WR, DATTA S. Anesthesia for

- cesarean delivery in patients with herpes simplex virus type-2 infections[J]. *Reg Anesth*, 1990, 15(5): 261 - 263.
- [9] CROSBY ET, HALPERN SH, ROLBIN SH. Epidural anesthesia for caesarean section in patients with active recurrent genital herpes simplex infections[J]. *Can J Anaesth*, 1989, 36(6): 701 - 704.
- [10] PERGRAM SA, LIMAYE AP, AST INFECTION DISEASES COMMUNITY OF PRACTICE. Varicella Zoster Virus (VZV) in solid organ transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2009, 9(Suppl 4): S108 - S115.
- [11] FATAHZADEH M, SCHWARTZ RA. Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2007, 57(5): 737 - 763.
- [12] KARASNEH GA, SHUKLA D. Herpes simplex virus infects most cell types *in vitro*; clues to its success[J]. *Virol J*, 2011, 8: 481.
- [13] GERSHON MD, GERSHON AA. VZV infection of keratinocytes: production of cell-free infectious virions *in vivo*[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2010, 342: 173 - 188.
- [14] CRONE LA, CONLY JM, STORGARD C, *et al.* Herpes labialis in parturients receiving epidural morphine following cesarean section[J]. *Anesthesiology*, 1990, 73(2): 208 - 213.
- [15] BOYLE RK. Herpes simplex labialis after epidural or parenteral morphine: a randomized prospective trial in an Australian obstetric population[J]. *Anaesth Intensive Care*, 1995, 23(4): 433 - 437.
- [16] DAVIES PW, VALLEJO MC, SHANNON KT, *et al.* Oral herpes simplex reactivation after intrathecal morphine: a prospective randomized trial in an obstetric population[J]. *Anesth Analg*, 2005, 100(5): 1472 - 1476.
- [17] DE GUZMAN MC, CHAWLA R, DUTTCHEN K. Possible neonatal herpes simplex virus (HSV) acquired postpartum from maternal oral HSV reactivation after neuraxial morphine[J]. *A A Case Rep*, 2014, 2(9): 103 - 105.
- [18] BROCCOLO F, DRAGO F, CAREDDU AM, *et al.* Additional evidence that pityriasis rosea is associated with reactivation of human herpesvirus-6 and -7[J]. *J Invest Dermatol*, 2005, 124(6): 1234 - 1240.
- [19] WATANABE T, KAWAMURA T, JACOB SE, *et al.* Pityriasis rosea is associated with systemic active infection with both human herpesvirus-7 and human herpesvirus-6[J]. *J Invest Dermatol*, 2002, 119(4): 793 - 797.
- [20] YAO K, HONARMAND S, ESPINOSA A, *et al.* Detection of human herpesvirus-6 in cerebrospinal fluid of patients with encephalitis[J]. *Ann Neurol*, 2009, 65(3): 257 - 267.
- [21] TOM DJ, GULEVICH SJ, SHAPIRO HM, *et al.* Epidural blood patch in the HIV-positive patient. Review of clinical experience. San Diego HIV Neurobehavioral Research Center[J]. *Anesthesiology*, 1992, 76(6): 943 - 947.
- [22] GERSHON RY, MANNING-WILLIAMS D. Anesthesia and the HIV infected parturient: a retrospective study[J]. *Int J Obstet Anesth*, 1997, 6(2): 76 - 81.
- [23] AVIDAN MS, GROVES P, BLOTT M, *et al.* Low complication rate associated with cesarean section under spinal anesthesia for HIV-1-infected women on antiretroviral therapy[J]. *Anesthesiology*, 2002, 97(2): 320 - 324.
- [24] MELLGREN A. Preventing brain damage in HIV infection[J]. *Future Neurol*, 2008, 3: 565 - 574.
- [25] TYAGI A, SEELAN S, SETHI AK, *et al.* Role of thoracic epidural block in improving post-operative outcome for septic patients: a preliminary report[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2011, 28(4): 291 - 297.
- [26] KOTZÉ A, HINTON W, CRABBE DC, *et al.* Audit of epidural analgesia in children undergoing thoracotomy for decortication of empyema[J]. *Br J Anaesth*, 2007, 98(5): 662 - 666.
- [27] SINNER SW, TUNKEL AR. Antimicrobial agents in the treatment of bacterial meningitis[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2004, 18(3): 581 - 602.
- [28] SNYDMAN DR, JACOBUS NV, MCDERMOTT LA, *et al.* Comparative *in vitro* activities of daptomycin and vancomycin against resistant gram-positive pathogens[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, 44(12): 3447 - 3450.
- [29] MILLER RD. Miller's Anesthesia//NAGUIB M, LIEN CA. Pharmacology of Muscle Relaxants and Their Antagonists[M]. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010: 865.

(收稿日期: 2017-07-07; 编辑: 王蔚)