

• 短篇论著 •

15 例妊娠并发结核病孕产妇的临床分析

蒋玲 曾尉峰 唐娜 罗廷茹 蒙昌平 彭羽静 钱春芳

【摘要】 收集重庆市公共卫生医疗救治中心结核科 2017 年 1 月 1 日至 2019 年 9 月 30 日期间收治的 15 例妊娠并发结核病孕产妇的临床资料,对其临床表现、就诊延迟情况、影像学表现、免疫应答状况、治疗效果、胎儿结局等进行总结。(1)临床表现:患者以发热、乏力和咳嗽为主,结核性脑膜炎患者以头痛为主要临床表现。(2)就诊延迟情况:12 例患者存在不同程度就诊延迟,最短延迟时间 20 d,最长延迟时间 252 d,中位就诊延迟时间为 78 d。(3)影像学表现:胸部 CT 扫描 4 例患者可见双肺多叶段斑片状渗出影或空洞影,12 例见双肺弥漫性粟粒、小结节状影,10 例并发单侧或双侧胸腔积液或胸膜增厚。11 例并发结核性脑膜炎患者行头颅 MRI,显示脑实质结节、斑片状病灶 9 例,脑膜增厚 8 例,脑组织水肿 2 例,脊髓膜增厚 1 例。(4)免疫应答:10 例 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数降低,9 例 $CD8^+$ T 淋巴细胞计数降低,11 例 $CD4^+/CD8^+$ 比值下降。(5)治疗效果:14 例患者经抗结核药物治疗后病情好转,1 例因重症结核性脑膜炎住院时间延长。(6)胎儿结局:自然受孕胎儿 10 例,流产 1 例,死产 1 例,分娩 8 例(死于结核性脑膜炎患儿 2 例,健康胎儿 6 名);辅助生殖技术受孕胎儿 7 例,流产 2 例,分娩 5 例(健康胎儿 3 例,死于结核性脑膜炎患儿 2 例)。综上所述,妊娠并发结核病孕产妇免疫应答低下,并发血行播散性肺结核多见;结核分枝杆菌易经血液播散引起肺外结核,以结核性脑膜炎常见。妊娠并发结核病孕产妇就诊延迟现象严重,及时规范的治疗可使孕产妇和胎儿获益。

【关键词】 结核; 妊娠; 疾病特征

Clinical characteristics of 15 pregnant women with tuberculosis JIANG Ling, ZENG Wei-feng, TANG Na, LUO Ting-ru, MENG Chang-ping, PENG Yu-jing, QIAN Chun-fang. The Fourth Department of Tuberculosis, Chongqing Public Health Medical Center, Chongqing 400036, China
Corresponding author: QIAN Chun-fang, Email: 458333725@qq.com

【Abstract】 The clinical data of 15 pregnant women with tuberculosis who admitted to the tuberculosis Department of Chongqing Public Health Medical Treatment Center from January 1, 2017 to September 30, 2019 were collected. The clinical manifestations, treatment delays, imaging manifestations, immune response status, therapeutic effect and fetal outcome of pregnant women with tuberculosis were summarized. The main clinical manifestations of pregnant women with tuberculosis were fever, fatigue and cough, and the main clinical manifestations of tuberculous meningitis were headache. For treatment delays, 12 pregnant women had different degrees of delayed treatment with the shortest delayed days of 20 days, the longest of 252 days, and the median delayed days of 78 days. Chest CT scan showed 4 patients with multi-lobal patchy of both lungs with exudative shadows or cavities, 12 patients with diffuse miliary nodules in the lungs, and 10 patients with unilateral or bilateral pleural effusions or pleura thickening. Eleven patients with tuberculous meningitis underwent head MRI, which showed 9 cases of cerebral parenchymal nodules and patchy lesions, 8 cases of thickened meninges, 2 cases of cerebral edema, and 1 case of thickened spinal membrane. Immune response results showed that the values of $CD4^+$ T cells decreased in 10 pregnant women, $CD8^+$ T cells decreased in 9 pregnant women, and $CD4^+/CD8^+$ T ratio decreased in 11 pregnant women. After treatment, 14 patients improved after treatment with anti-tuberculosis drugs, and 1 patient was hospitalized for severe tuberculous meningitis. In terms of fetal outcome, there were 10 naturally conceived fetuses, 1 abortion, 1 stillbirth, and 8 deliveries (including 2 children died of tuberculous meningitis and 6 healthy fetuses); as well as 7 fetuses conceived by assisted reproductive technology, 2 abortions, and 5 deliveries (including 3 healthy fetuses and 2 died of tuberculous meningitis). In summary, pregnant women with tuberculosis have a low immune response and more blood-borne disseminated pulmonary tuberculosis. *Mycobacterium tuberculosis* is prone to cause extrapulmonary tuberculosis by blood dissemination, and tuberculosis



开放科学(资源服务)标识码(OSID)的开放科学计划以二维码为入口,提供丰富的线上扩展功能,包括作者对论文背景的语音介绍、该研究的附加说明、与读者的交互问答、拓展学术圈等。读者“扫一扫”此二维码即可获得上述增值服务。

doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2020.06.018

作者单位:400036 重庆市公共卫生医疗救治中心结核四科
(蒋玲、曾尉峰、唐娜、罗廷茹、蒙昌平、彭羽静),结核二科(钱春芳)
通信作者:钱春芳,Email:458333725@qq.com

meningitis is common. The delay of medical treatment of pregnant women with tuberculosis is serious, and timely and standardized treatment can benefit pregnant women and fetuses.

【Key words】 Tuberculosis; Pregnancy; Disease attributes

2019 年全球结核病报告显示,2018 年全球范围内估计约有 1000 万例结核病新发患者,其中女性占 32%^[1]。妊娠期妇女因为体内内分泌及免疫功能改变,易患结核病,其肺结核发病率是普通人群的 5 倍^[2]。妊娠期孕产妇因受生理、心理等多重因素影响,易感染 MTB 或由结核潜伏感染进展为活动性肺结核。妊娠并发结核病对孕产妇及胎儿均会造成严重危害。笔者回顾性分析 15 例妊娠并发结核病患者的临床资料,总结归纳其临床特点,以为临床医生提供参考。

资料和方法

1. 研究对象:收集重庆市公共卫生医疗救治中心结核科 2017 年 1 月 1 日至 2019 年 9 月 30 日期间收治的 15 例妊娠并发结核病孕产妇的临床资料。孕产妇年龄范围为 19~34 岁,中位年龄为 25 岁。2 例既往有肺结核史,产前检查肺部病灶稳定。按照受孕方式分类,自然受孕 10 例,辅助生殖技术受孕 5 例。按疾病诊断结果分类,1 例诊断为继发性肺结核;14 例诊断为血行播散性肺结核并发肺外结核,其中血行播散性肺结核并发结核性脑膜炎 14 例。住院时期为早期妊娠 2 例、中期妊娠 4 例、晚期妊娠 5 例、产褥期 4 例。
2. 诊断标准:肺结核及肺外结核诊断参考《WS 288—2017 肺结核诊断》^[3]和《WS 196—2017 结核病分类》^[4]。

3. 相关定义:(1)妊娠时间界定以末次月经第 1 天开始计算,平均 280 d (40 周)即为妊娠期。临床上分为 3 个时期:13 周以前为早期妊娠,第 13~27 周为中期妊娠,第 28~40 周为晚期妊娠。产褥期指产后 3 个月内。(2)妊娠并发结核病:指妇女在妊娠期间发生结核病或育龄妇女在结核病未愈时出现妊娠,以及产后 3 个月内确诊的结核病^[5]。(3)就诊延迟:指患者出现结核病相关临床症状至首次到医疗机构就诊的时间间隔,将就诊延迟时间≥15 d 定义为就诊延迟^[6]。(4)免疫应答降低:以外周血淋巴细胞亚群 CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞计数和 CD4⁺/CD8⁺ 比值作为测定机体免疫应答的重要指标。CD4⁺和 CD8⁺ T 淋巴细胞计数<300 个/μl, CD4⁺/CD8⁺ 比值<1 定义为免疫应答降低。

4. 统计学分析:对患者临床资料进行描述性分析。

结 果

1. 临床表现:妊娠并发结核病孕产妇

的临床表现形式多样,全身结核中毒症状表现突出,以发热、乏力及纳差多见;呼吸道症状以咳嗽、呼吸急促及胸痛为主;结核性脑膜炎以头痛为主要表现(表 1)。

表 1 15 例妊娠并发结核病孕产妇的临床表现

主要症状	例数	发生率(%)
发热	11	73.3
纳差	7	46.7
乏力	8	53.3
咳嗽	10	66.7
胸痛	5	30.0
呼吸急促	6	40.0
头痛	8	53.3
肢体运动障碍	2	13.3
震颤	2	13.3
意识障碍	3	20.0
声音嘶哑	1	6.7

2. 就诊延迟情况:15 例研究对象中有 12 例存在不同程度就诊延迟,就诊延迟时间范围为 20~252 d,中位就诊延迟时间为 78 d。通过询问病史了解孕产妇就诊延迟原因为:3

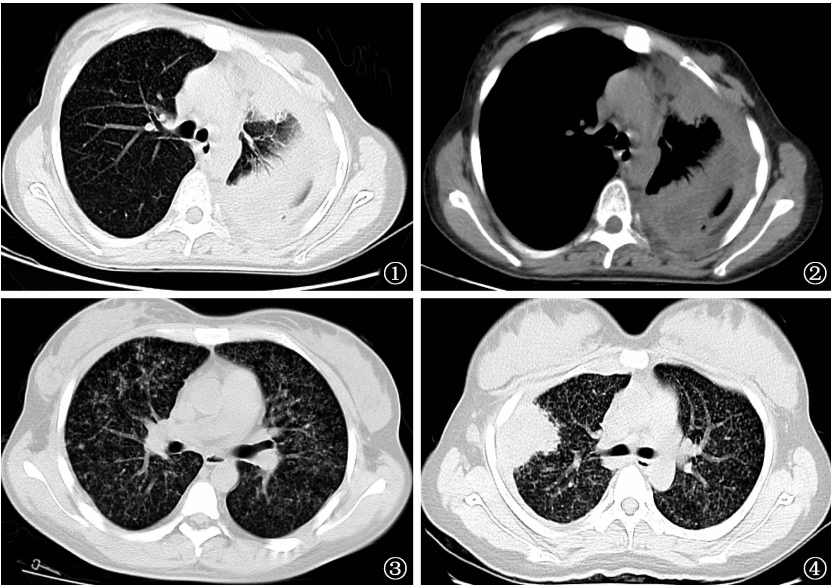


图 1,2 患者,女,28 岁,孕 38 周,临床诊断为血行播散性肺结核并发结核性胸膜炎(脓胸)。胸部 CT 扫描提示左侧胸腔塌陷,双肺可见弥漫性粟粒、小结节状影,左肺部分膨胀不全,左侧见胸腔包裹性积液及胸膜增厚 图 3 患者,女,25 岁,孕 38 周,临床诊断为血行播散性肺结核并发结核性脑膜炎。胸部 CT 扫描显示双肺弥漫分布的斑点结节、斑片状影,边界不清,可见树芽征 图 4 患者,女,24 岁,孕 24 周,诊断为肺结核并发结核性脑膜炎及颈部淋巴结核。胸部 CT 扫描显示双肺弥漫分布的斑点结节状影,右肺上叶可见片状影,边界模糊;右侧局部胸膜增厚,右侧胸腔可见少量液性密度影

例因对疾病认识不够,自认乏力、呼吸急促为孕期生理反应;6 例因担忧 X 射线对胎儿有不良影响,延迟至妊娠晚期就医;2 例产后发热、头痛误认为是产褥期发热;1 例误认为咳嗽、发热为感冒。

3. 影像学表现:(1)15 例研究对象均行胸部 CT 扫描检查,4 例见双肺多叶段斑片状渗出影或空洞影,12 例见双肺弥漫性粟粒、小结节状影,10 例并发单侧或双侧胸腔积液或胸膜增厚(图 1~4)。(2)11 例并发结核性脑膜炎患者行头颅 MRI 检查,显示脑实质结节、斑片状病灶 9 例,脑膜增厚 8 例,脑组织水肿 2 例,脊髓膜增厚 1 例(图 5~7)。

4. 免疫应答情况:15 例研究对象中,10 例表现为 CD4⁺ T 淋巴细胞计数降低,9 例表现为 CD8⁺ T 淋巴细胞计数降低,11 例 CD4⁺/CD8⁺ 比值下降。

5. 治疗及预后:2 例早期妊娠者流产后仅母体接受异烟肼(0.6 g/次,1 次/d,口服)+利福平(0.6 g/次,1 次/d,口服)+乙胺丁醇(0.75 g/次,1 次/d,口服)+吡嗪酰胺(0.5 g/次,3 次/d,口服)抗结核治疗。9 例中晚期妊娠者为母体与胎儿同时接受上述方案治疗,未发现胎儿畸形。4 例

产褥期产妇于胎儿娩出后接受异烟肼(0.6 g/次,1 次/d,口服)+利福平(0.6 g/次,1 次/d,口服)+乙胺丁醇(0.75 g/次,1 次/d,口服)+吡嗪酰胺(0.5 g/次,3 次/d,口服)+利奈唑胺(1.2 g/次,1 次/d,静脉注射)抗结核治疗。最终 15 例研究对象经正规抗结核药品治疗后,14 例临床症状好转出院,仅 1 例重症结核性脑膜炎遗留神经系统后遗症而延迟出院。

6. 胎儿结局:自然受孕胎儿 10 例,流产 1 例,死产 1 例,分娩 8 例(死于结核性脑膜炎患儿 2 例,健康胎儿 6 名);辅助生殖技术受孕胎儿 7 例,流产 2 例,分娩 5 例(健康胎儿 3 名,死于结核性脑膜炎患儿 2 例),见表 2。

讨 论

妊娠期免疫功能降低,使得孕产妇感染结核病的风险更高,且感染后结核分枝杆菌在体内播散更快。本组患者中 11 例免疫功能降低孕产妇均诊断为血行播散性肺结核并发结核性脑膜炎,可能与结核分枝杆菌在肺内及肺外播散迅速有关;2 例既往有肺结核病史患者,妊娠期出现结核复发也可能与其免疫功能下降有关,且妊娠期免疫功能的降低也会

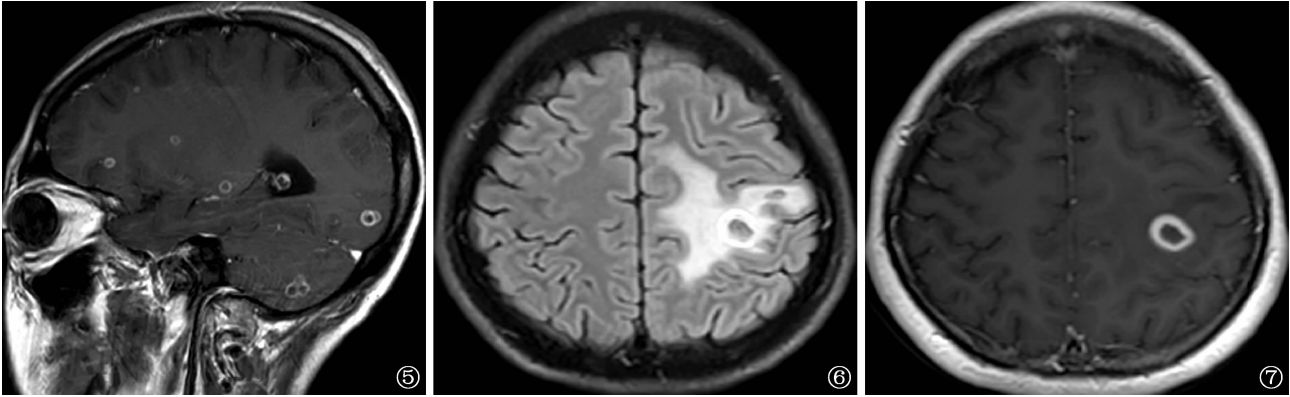


图 5 患者,女,25 岁,孕 38 周,临床诊断为血行播散性肺结核并发结核性脑膜炎(与图 3 为同一患者)。头颅 MR 增强扫描可见脑实质、脑室散在少量结节状、条带状、花环状、花瓣状强化 图 6,7 患者,女,29 岁,产后 8 周,诊断血行播散性肺结核并发结核性脑膜炎。头颅 MRI 检查,左侧颞、顶叶可见结节状混杂信号影,周围可见片状长 T1 长 T2 信号;MR 增强扫描可见左侧颞、顶叶病灶呈环形强化

表 2 15 例妊娠并发结核病孕产妇妊娠结局及胎儿转归情况

妊娠方式 妊娠时期	妊娠结局(例)		胎儿转归(名或例)	
	流产	继续妊娠	健康	疾病死亡
自然受孕				
妊娠早期	1	0	0	0
妊娠中期	0	2	2	0
妊娠晚期	1	2	2	0
产褥期	0	4	2	2
试管婴儿				
妊娠早期	1	0	0	0
妊娠中期	1	1	1	0
妊娠晚期	0	2	2(双胎)	2(双胎)
产褥期	0	0	0	0

导致潜伏期结核发展为活动性结核病^[7]。

14 例孕产妇诊断为血行播散性肺结核并发肺外结核,肺外结核以结核性脑膜炎、淋巴结核多见,原因可能与妊娠期肾上腺皮质激素分泌显著增多、毛细血管通透性增加,使体内结核分枝杆菌易于扩散至血液循环系统和淋巴系统,从而引起颅内和淋巴播散。

影像学表现方面,15 例研究对象胸部 CT 特征为:(1)双肺多叶段病灶平均分布,多呈弥漫性粟粒、小结节状;(2)伴单侧或双侧胸膜增厚、胸腔积液多见;(3)双肺多叶段渗出影、空洞及条索状影等多种病变形态同时存在。11 例并发结核性脑膜炎患者头颅 MRI 特征为:(1)颅内多发结节状影、结核瘤为主要表现形式;(2)侧脑室扩张伴脑膜增厚较为常见;(3)颅内结核分枝杆菌沿脑脊液循环通路可造成脊髓膜感染。

合理及时的抗结核药品治疗不仅有利于孕产妇的临床治愈,而且对婴幼儿生长发育不良影响较小。本研究中,9 例母体与胎儿共同进行抗结核药品治疗者,分娩胎儿未发现畸形。14 例研究对象遵循早期、联合、适量、规律、全程的用药原则,临床转归良好,但 1 例因并发重症结核性脑膜炎者治疗时间延长。

结核分枝杆菌可经血液传播至子宫内膜而对胎儿造成严重危害,导致胎儿缺血、缺氧,甚至流产;同时,结核分枝杆菌也可经脐带血行感染胎儿引起宫内胎儿发生结核性脑膜炎并致死亡。本组研究对象均无人工终止妊娠者。对于妊娠并发结核病终止妊娠的时机及适应证,目前尚无统一共识。但有以下情况者仍建议终止妊娠:(1)严重肺结核伴肺功能降低,不能耐受继续妊娠及分娩者;(2)妊娠使肺结核明显恶化,如反复咯血等;(3)艾滋病并发妊娠期结核病;(4)出现产科需终止妊娠的指征;(5)耐药结核分枝杆菌感染者。尤其是妊娠早期者,需充分权衡利弊并与患者及家属沟通后再决定是否终止妊娠。

本组研究对象就诊延迟时间高于重庆市普通肺结核患者就诊延迟时间(就诊延迟时间中位数为 32 d)^[8],也高于北京地区妊娠并发结核病孕产妇就诊延迟时间(就诊延迟时间中位数为 35 d)^[9]。就诊延迟可能与下列因素有关:(1)妊娠并发结核病的临床表现多样,呼吸急促、乏力、呕吐等症状易与妊娠反应相混淆;产褥期结核病发热与产褥期发热也鉴别困难;(2)孕产妇顾虑诊断手段对胚胎及胎儿影响,担心影像学检查影响胆儿发育;(3)孕产妇对产前和孕期检查的意识薄弱。为此,笔者建议应重视对该类人群进行结核病防治知识的宣传,必要时开展结核病筛查。

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization, 2019.
- [2] Chopra S, Siwach S, Aggarwal N, et al. Pregnancy outcomes in women with tuberculosis: a 10-year experience from an Indian tertiary care hospital. Trop Doct, 2017, 47 (2): 104-109.
- [3] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. WS 288—2017 肺结核诊断. 2017-11-09.
- [4] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. WS 196—2017 结核病分类. 2017-11-09.
- [5] 黄凌佳, 杨舒奇, 韩杰霞, 等. 妊娠合并结核的相关研究进展. 中国生育健康杂志, 2019, 30(1): 91-93.
- [6] 蒋玲, 王黎霞, 黄飞, 等. 重庆市梁平县肺结核患者就诊延迟及其相关因素分析. 中国防痨杂志, 2014, 36(5): 341-345.
- [7] Bothamley GH, Ehlers C, Salonga I, et al. Pregnancy in patients with tuberculosis: a TBENT cross-sectional survey. BMC Pregnancy Childbirth, 2016, 16:304.
- [8] 刘英. 重庆市结核病患者发现延迟情况及其影响因素分析. 现代预防医学, 2012, 39(18): 4648-4650.
- [9] Li Q, Song Y, Chen H, et al. Retrospective analysis of 28 cases of tuberculosis in pregnant women in China. Sci Rep, 2019, 9(1):15347.

(收稿日期:2019-11-12)

(本文编辑:李敬文)