

35 例妊娠期结核性胸膜炎患者临床诊疗结果分析

刘琳

【摘要】 目的 探讨妊娠期结核性胸膜炎患者的临床特点。方法 回顾性分析解放军总医院第八医学中心全军结核病研究所 2011 年 3 月至 2018 年 12 月收治的 35 例妊娠期结核性胸膜炎患者的临床资料。患者年龄 20~41 岁,平均年龄(27.60±5.45)岁。早期妊娠 6 例(17.1%),中期妊娠 16 例(45.7%),晚期妊娠 12 例(34.3%),产褥期 1 例(2.9%)。结果 35 例患者中,13 例经超声引导下胸膜活检组织病理学检查结果符合结核病而确诊,22 例根据结核性胸膜炎临床诊断标准确定诊断。35 例患者发热占 82.9%(29/35),呼吸困难、咳嗽分别占 77.1%(27/35)和 57.1%(20/35)。早期人工流产 5 例,自然流产 1 例,中期引产 13 例,继续妊娠至分娩 15 例,包括 3 例中期妊娠及全部 12 例晚期妊娠者,产褥期发病 1 例。35 例患者诊断明确后均给予抗结核药品治疗,经治疗临床症状及胸腔积液消失,无死亡患者;随诊 6~55 个月,未发现复发患者。16 名新生儿中有 1 名早产儿为低出生体质量,余 15 名均为足月健康新生儿,未发现新生儿先天畸形。对新生儿随访 7~55 个月,未发现生长发育异常,也未患结核病。结论 妊娠期结核性胸膜炎以临床诊断为主,进行积极的抗结核药品治疗效果明显,并且未对胎儿产生不良影响。

【关键词】 妊娠并发症; 感染性; 结核,胸膜; 胸腔积液; 治疗结果

Clinical analysis of 35 pregnant tuberculous pleurisy patients LIU Lin. Department of Third Tuberculosis, PLA Institute of Tuberculosis Research, the 8th Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100091, China
Corresponding author: LIU Lin, Email: llin3030@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical characteristics of pregnant tuberculous pleurisy patients. **Methods** We analyzed the retrospective clinical data from 35 cases with pregnancy complicated with tuberculous pleurisy admitted in the Tuberculosis Research Institute of the 8th Medical Center of Chinese PLA General Hospital during March 2011 to December 2018. Patients were 20–41 years old, average age was 27.60±5.45 years. 6 cases (17.1%) were during their early pregnancy, 16 cases (45.7%) in mid-pregnancy, 12 cases (34.3%) in late pregnancy and 1 case (2.9%) in puerperium. **Results** Of 35 patients, 13 definite cases were confirmed by histopathological examination with samples collected with ultrasound-guided pleural biopsy, 22 cases were clinically diagnosed according to the clinical diagnostic criteria of tuberculous pleurisy. Fever occurred in 82.9% (29/35) of cases, dyspnea and cough accounted for 77.1% (27/35) and 57.1% (20/35) respectively. Among them, 5 cases suffered early artificial abortion, 1 case got spontaneous abortion, 13 cases got induction of labor in mid-pregnancy, 15 cases continued pregnancy until delivery (3 cases in mid-pregnancy and all 12 cases in late pregnancy), 1 case occurred in puerous period. All patients were treated with anti-tuberculosis drugs after the diagnosis was confirmed, then their clinical symptoms disappeared and pleural effusion were absorbed with no deaths. Patients were followed up for 6 to 55 months and no relapse cases were detected. One of the 16 newborns was premature with low birth weight, the other 15 were healthy term infants, no birth defects were found. The newborns were followed up for 7 to 55 months, no abnormality of growth or development, or tuberculosis were observed. **Conclusion** Pregnant tuberculous pleurisy patients are mainly diagnosed clinically. The anti-tuberculosis treatment is effective and no adverse effects on fetuses are found.

【Key words】 Pregnancy complications; infectious; Tuberculosis, pleural; Pleural effusion; Treatment outcome



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.1000-6621.2020.07.016

作者单位:100091 北京,解放军总医院第八医学中心全军结核病研究所结核三科

通信作者:刘琳,Email:llin3030@163.com

妊娠期结核病以继发性肺结核、血行播散性肺结核、结核性胸膜炎、淋巴结结核最为多见^[1-3]。妊娠期结核病如不及时诊治或处理不当,将会直接危害母婴健康甚至危及生命,在世界范围内,以结核病为主的感染性疾病占孕产妇非产科原因死亡的 28%^[4]。笔者回顾性分析 35 例妊娠期结核性胸膜炎患者的临床资料,总结诊治的特殊性,为临床诊疗提供参考。

资料和方法

一、临床资料

收集 2011 年 3 月至 2018 年 12 月在解放军总医院第八医学中心全军结核病研究所住院诊治、出院后进行随访的 35 例妊娠期结核性胸膜炎患者的临床资料,包括一般资料、临床表现、胸部超声及影像学检查资料、胸腔积液检测结果、外周血及痰标本检测结果、病理检查资料、妊娠结局、治疗及转归、随诊情况等。35 例患者中,13 例经超声引导下胸膜活检组织病理学结果符合结核病而确定为确诊病例,22 例根据结核性胸膜炎临床诊断标准确定为临床诊断病例。患者年龄 20~41 岁,平均(27.60±5.45)岁。早期妊娠结核性胸膜炎 6 例(17.1%),中期妊娠结核性胸膜炎 16 例(45.7%),晚期妊娠结核性胸膜炎 12 例(34.3%),产褥期结核性胸膜炎 1 例(2.9%)。其中 1 例晚期妊娠(入院时孕 29 周)结核性胸膜炎患者为体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET)术妊娠者。左侧胸腔积液 18 例(51.4%),右侧胸腔积液 13 例(37.1%),双侧胸腔积液 4 例(11.4%)。同时并发肺结核 14 例(40.0%),均为继发性肺结核(2018 年 5 月以后结核性胸膜炎归入肺结核^[5]),无并发肺外结核者。35 例患者均为初治,既往无结核病史,有明确肺结核患者接触史 1 例(患者丈夫患活动性肺结核)。妊娠后发病 34 例(97.1%),其中妊娠期发病 33 例,产褥期发病 1 例;确诊结核性胸膜炎后妊娠 1 例(2.9%)。34 例妊娠后发病患者发病时间(从患者出现症状至我院住院时间)8~60 d,中位时间 22 d。早期自然流产 1 例,早期人工流产 5 例,中期引产 13 例,继续妊娠至分娩 15 例,产褥期发病 1 例。均为单胎妊娠。所有患者 HIV 检测为阴性。

二、诊断方法

1. 结核性胸膜炎和继发性肺结核诊断标准:按照中华医学会编著的《临床诊疗指南:结核病分册》^[6]的标准进行诊断。

结核性胸膜炎确定诊断:胸腔积液培养发现结核分枝杆菌或胸膜病变病理诊断为结核病变。

结核性胸膜炎临床诊断符合以下几点:(1)有发热或乏力、盗汗、纳差等结核中毒症状,有呼吸困难或咳嗽、咳痰、胸痛等呼吸道症状。(2)胸部超声或胸部影像学检查发现胸腔积液。(3)采用 Light 标准^[7]判断患者的胸腔积液为渗出液,胸腔积液腺苷脱氢酶>40 U/L。(4)外周血 T-SPOT. TB 检测或结核分枝杆菌抗体检测结果阳性。(5)抗结核药物治疗后临床症状改善、胸腔积液吸收。

结核性胸膜炎疑似患者符合以下任何一项:(1)胸部超声或胸部影像学检查发现游离胸腔积液,采用 Light 标准^[7]判断患者的胸腔积液为渗出液。(2)胸部影像学检查发现存在于胸腔任何部位的局限积液,吸收缓慢者常并发胸膜增厚粘连。

2. 妊娠分期:从末次月经第 1 日开始计算,平均 280 d(40 周)为妊娠期。13 周末之前称为早期妊娠,第 14~27 周末为中期妊娠,第 28~40 周末为晚期妊娠,产褥期结核病亦为妊娠结核病^[8]。

3. 胸部超声及影像学检查:入院后 35 例患者均进行了胸部彩色多普勒超声检查。继续妊娠至分娩的 15 例患者中有 3 例患者入院前已行胸部 CT 检查,1 例患者入院前已行胸部 X 线摄影(简称“胸片”)检查,余 11 例患者治疗后行胸部彩色多普勒超声复查直至分娩后再行胸部 CT 检查;拟终止妊娠的 18 例患者中 6 例入院前已行胸部 CT 检查,余 12 例入院后即行胸部 CT 检查。早期自然流产的 1 例和产褥期发病的 1 例患者入院后即进行了 CT 检查。

4. 胸腔积液检测:35 例患者中,24 例行胸膜腔穿刺抽液术,3 例患者因大量胸腔积液行胸腔置管引流术,8 例患者因胸腔超声检查提示胸腔积液量少(超声提示胸腔液性暗区最大深度<2 cm,入院前均已在院外抽取胸腔积液并行常规生化检测)未行胸膜腔穿刺抽液术。27 例患者的胸腔积液做了常规及生化检测,采用 Light 标准^[7]判断患者的胸腔积液是否为渗出液。18 例患者做了胸腔积液涂片抗酸染色检测,5 例患者行胸腔积液结核分枝杆菌快速培养(BACTEC MGIT 960)检测,15 例患者行胸腔积液结核分枝杆菌核酸检测;21 例患者行胸腔积液结核抗体检测,9 例患者行胸腔积液结核感染 T 细胞斑点试验(T-SPOT. TB)检测,14 例患者行胸腔积液细胞病理学检测。

5. 外周血及痰标本检测:30 例患者行外周血结核抗体检测,18 例患者行外周血 T-SPOT. TB 检

测,14 例患者做了痰涂片抗酸染色检测,4 例患者行痰结核分枝杆菌快速培养(BACTEC MGIT 960)检测,7 例患者行痰结核分枝杆菌核酸检测。

6. 超声引导下胸膜活检:14 例疑似患者均做了超声引导下胸膜活检术(均无手术禁忌证),术前均签署患者知情同意书。14 例患者的胸膜活检标本均做了组织病理学检查及抗酸染色检查。

结 果

一、妊娠期结核性胸膜炎患者的临床表现

35 例患者中出现发热 29 例(82.9%),呼吸困难 27 例(77.1%),咳嗽 20 例(57.1%),乏力 17 例(48.6%),盗汗 17 例(48.6%),胸痛 14 例(40.0%),纳差 10 例(28.6%),咳痰 9 例(25.7%)。

二、胸部超声及影像学表现

35 例患者胸部超声检查均发现胸腔积液,伴有明显胸膜增厚(胸膜厚度 ≥ 3 mm)18 例,胸腔积液见分隔 20 例。胸部 CT 及胸片检查(包括外院):14 例发现肺内斑片状影、结节状影,其中,左肺 4 例,右肺 3 例,双肺 7 例;14 例中有 4 例发现空洞影。

三、胸腔积液检测结果

1. 胸腔积液生化常规检测结果:27 例患者白细胞计数 $405 \times 10^6/L \sim 6030 \times 10^6/L$,单核细胞分类 $0.82 \sim 0.99$,总蛋白(35.0~53.9)g/L,胸腔积液蛋白/血清蛋白 >0.5 ,乳酸脱氢酶(259~1729)U/L,腺苷脱氨酶(40.2~91.3)U/L。27 例患者的胸腔积液均为渗出液。

2. 胸腔积液病原学检测结果:18 例胸腔积液抗酸染色检测、5 例胸腔积液结核分枝杆菌快速培养、15 例胸腔积液结核分枝杆菌核酸检测结果均为阴性。

3. 胸腔积液结核抗体及 T-SPOT. TB 检测结果:21 例胸腔积液结核抗体检测 10 例阳性(47.6%);9 例胸腔积液 T-SPOT. TB 检测 3 例阳性(33.3%)。

4. 胸腔积液细胞病理学检测结果:14 例报告可见淋巴细胞、间皮细胞,未见肿瘤细胞。

四、外周血及痰标本检测结果

1. 痰病原学检测结果:14 例痰涂片抗酸染色结果中 1 例阳性(7.1%);4 例痰结核分枝杆菌快速培养均为阴性;7 例痰结核分枝杆菌核酸检测 1 例阳性(14.3%)。

2. 外周血结核抗体及 T-SPOT. TB 检测结果:30 例外周血结核抗体检测 20 例阳性(66.7%);18 例外周血 T-SPOT. TB 检测 13 例阳性(72.2%)。

五、胸膜活检-病理结果

14 例超声引导下胸膜活检-病理检查有 13 例符合结核诊断,表现为干酪样坏死、肉芽肿病变;另 1 例报告为纤维组织慢性炎症;14 例胸膜活检组织均行抗酸染色,其中 8 例(57.1%)抗酸染色阳性,6 例阴性。

六、确诊患者及临床诊断患者

通过上述各项检查确诊结核性胸膜炎 13 例(37.1%);临床诊断为结核性胸膜炎 22 例(62.9%)。

七、妊娠结果及新生儿情况

早期自然流产 1 例(入院前已流产)。终止妊娠 18 例,其中早期人工流产 5 例(包括患结核性胸膜炎后妊娠 1 例患者),均在我院由妇产科医生行人工流产术;中期引产 13 例。早期人工流产术及中期引产术前均给予抗结核药品治疗,需要抽胸腔积液的患者给予抽液治疗,待结核中毒症状及呼吸道症状改善后行终止妊娠术。继续妊娠至分娩患者 15 例(包括中期妊娠 3 例及晚期妊娠 12 例),其中自然分娩 11 例,在我院妇产科分娩 7 例,在当地医院妇产科分娩 4 例,11 例自然分娩均为足月产;剖宫产 4 例,其中 3 例为足月剖宫产,1 例(IVF-ET 妊娠者)因部分前置胎盘、阴道出血于孕 31 周急诊入住我院妇产科行剖宫产,该例新生儿出生体质量仅 1810 g,新生儿 Apgar 评分 8 分。14 例新生儿出生体质量在 2650~3550 g,新生儿 Apgar 评分均为 10 分。未发现新生儿发育异常及先天畸形,无宫内结核感染发生。产褥期患者 1 例,产后第 22 天发病,系足月剖宫产,新生儿健康。

八、治疗及随访

(1)35 例患者在诊断明确后均进行抗结核药品治疗,均为初治,给予了 H-R-Z-E 强化期治疗方案,强化期 2 至 3 个月,巩固期给予 H-R-E 或 H-R 治疗。根据所有患者住院及出院后门诊治疗记录,总疗程为 6 至 18 个月不等。总疗程 6~8 个月 7 例、9~12 个月 20 例、13~18 个月 8 例。有 7 例患者总疗程少于 9 个月,具体情况不详。出院后继续服药并在门诊每月行血常规、肝肾功能及胸腔超声或胸部 CT 复查;停药后每 3~6 个月采用胸部 CT 或超声复查 1 次。治疗中 5 例患者出现了药物性肝损伤,血丙氨酸氨基转移酶达到 140~331 U/L(正常值:0~42 U/L),血胆红素及凝血功能正常;1 例为早期妊娠行早期人工流产患者,3 例为中期妊娠行中期引产患者,1 例为晚期妊娠,出现药物性肝损伤时距离预产期只有 1 周,停药保肝治疗后 5 例患者肝功能均恢复正常,晚期妊娠的患者已分娩,以后调

整抗结核药品治疗方案为 H-L₂-E, 定期进行肝功能复查, 未再发生异常。(2) 3 例患者因大量胸腔积液行胸腔置管引流术, 待观察未再有胸腔积液引流出, 在出院前均给予拔除置管; 24 例患者进行了胸腔穿刺抽液术, 其中 14 例患者仅抽液 1 次, 另 10 例患者抽液 ≥ 2 次, 最多 1 例共抽液 14 次; 4 例双侧胸腔积液患者均为胸腔积液一侧量大, 一侧量少(超声提示胸腔液性暗区最大深度 < 2 cm), 故均仅抽了量大的一侧胸腔积液。(3) 所有患者均未给予糖皮质激素治疗。(4) 无死亡患者, 经抗结核药品及胸膜腔穿刺抽液治疗患者发热、乏力、盗汗、呼吸困难、咳嗽等临床症状均消失, 超声复查显示胸腔积液消失, 14 例同时并发肺结核患者 CT 复查显示肺内病灶明显吸收、空洞闭合, 1 例痰涂片阳性患者抗结核药品治疗 1 个月末时复查已转为阴性。(5) 患者出院后最短随访 6 个月, 最长随访 55 个月(IVF-ET 妊娠者), 中位时间 11 个月。未发现复发患者。(6) 15 名足月新生儿均在当地儿童保健机构建档, 按要求进行儿童系统健康检查(指出生后 28 d、3 月龄、6 月龄、9 月龄、12 月龄、18 月龄、24 月龄、30 月龄、3 岁、4 岁、5 岁、6 岁按指定项目进行体检), 1 名早产低出生体质量儿按我国早产儿保健规范要求在当地医疗机构建档并定期进行健康体检。16 名新生儿随访 7~55 个月不等。随访最长 55 个月者, 是 IVF-ET 妊娠者的早产低出生体质量儿。早产低出生体质量儿在 6 月龄内体质量均低于标准, 6 月龄以后体质量及各项体检项目均达标; 15 名足月儿出生后按时进行体检, 在随访期间各项指标均正常, 未发现生长发育异常及生长延迟情况, 均未患结核病。

讨 论

一、妊娠期结核性胸膜炎患者的妊娠选择、妊娠结局及母婴预后

文献报道在无有效的抗结核药品治疗之前, 结核病对妊娠妇女及胎儿的健康影响较大, 活动性结核可引起妊娠中毒症、阴道出血、自然流产、早产、胎儿宫内发育迟缓及急性胎儿宫内窘迫等, 虽然妊娠妇女患结核病极少导致垂直传播, 但围产期死亡可增长 6 倍, 早产可增长 2 倍^[9-10]。本研究的患者中自然流产 1 例、早产 1 例(孕 31 周剖宫产); 无妊娠中毒症、胎儿宫内发育迟缓及急性胎儿宫内窘迫, 无孕产妇死亡。这个良好结果考虑与有效的抗结核药品治疗、及时抽出胸腔积液及在不同的妊娠期恰当的选择是否继续妊娠有关。面对妊娠结核病患者, 医生建议继续妊娠还是终止妊娠是临床一大难题,

缺乏大样本的数据研究及权威的临床指南, 应综合分析妊娠阶段、病情严重程度、药品治疗反应、胎儿生长发育状况、患者妊娠意愿等进行全面评估、权衡利弊后再决定是否终止妊娠。专家建议, 对于早期妊娠患者, 病情较重如血行播散性肺结核、结核性脑膜炎、结核性胸膜炎伴胸腔积液或肺内病变广泛严重等, 尽早给予充分的抗结核药品治疗, 待结核中毒症状得到改善、病情有效控制后终止妊娠; 终止妊娠时间一般为妊娠 3 个月内, 若妊娠时间已超出 3 个月者, 除出现需要终止妊娠的情况(患者机体重要器官如心肺肾功能不全不能耐受继续妊娠及分娩者、妊娠使结核病情恶化且抗结核治疗效果差者、有产科终止妊娠指征者等), 应选择适当的抗结核药品治疗并维持妊娠^[11-13]。本研究的患者早期妊娠结核性胸膜炎 1 例自然流产, 5 例由患者要求均采取了人工流产; 中期妊娠结核性胸膜炎患者 16 例中 13 例选择终止妊娠。胚胎受损最敏感的时期为器官高度分化、发育、形成阶段, 对于中期妊娠结核性胸膜炎患者, 胎儿所有器官的原基已经形成, 除链霉素外的一线抗结核药品治疗对于胎儿来说是相对安全的^[9, 14-15], 医生要结合患者病情严重程度及病情变化、并与妇产科医生合作判断患者是否有妊娠并发症、胎儿宫内发育情况给出科学的专业建议, 消除患者对抗结核药品的恐惧心理, 在患者病情稳定胎儿宫内发育正常情况下可继续妊娠, 帮助孕妇及家属做出最合理的选择。对于晚期妊娠结核性胸膜炎患者, 建议进行常规抗结核药品治疗并继续妊娠, 密切观察患者及胎儿情况, 尽量争取足月产, 若出现需终止妊娠情况可提前行剖宫产; 本研究的晚期妊娠结核性胸膜炎的 12 例患者均继续妊娠直至分娩, 获得了良好的妊娠结局。以上新生儿出生情况结合随访情况说明, 抗结核药品对中晚期妊娠的胎儿未发现不良影响。建议妊娠早期结核性胸膜炎患者可选择终止妊娠; 妊娠中期结核性胸膜炎患者需根据实际情况谨慎选择终止或继续妊娠, 不建议因对抗结核药品的顾虑而终止妊娠; 妊娠晚期结核性胸膜炎患者可选择在严密随访下继续妊娠。继续妊娠患者需积极进行抗结核药品治疗, 定期至结核科复查及产前检查, 发现异常随时就诊处理, 以实现母婴良好预后。

二、结核性胸膜炎的确诊及临床诊断

结核性胸膜炎诊断的“金标准”是通过胸腔积液涂片、培养或分子生物学方法发现结核分枝杆菌或其核酸片段, 以及胸膜病变组织病理表现为结核性肉芽肿、干酪样坏死或病变组织抗酸染色阳性^[16-17]。常用胸腔积液病原学检测方法的阳性率

都不高,有研究表明,结核分枝杆菌快速培养检测阳性率为 14.5%,结核分枝杆菌核酸检测阳性率为 11.3%,抗酸染色检测阳性率为 2.2%;即使采取联合判断仍不超过 22.9%^[18]。本研究的患者中 18 例进行了胸腔积液抗酸染色检测,15 例胸腔积液结核分枝杆菌核酸检测,5 例胸腔积液结核分枝杆菌快速培养检测,结果均为阴性。这个结果是否与妊娠有关,因患者例数少,目前尚不能判定,需进一步增加患者例数并与同期非妊娠的结核性胸膜炎患者进行对比分析。胸腔积液中查到结核分枝杆菌的比例较低、胸膜活检术及半硬质胸腔镜开展尚不普及,故结核性胸膜炎的确诊率低,在临床中不易与恶性胸腔积液、肺炎旁积液、血液系统肿瘤及风湿免疫系统疾病所致的胸腔积液相鉴别^[18-19]。诊断仍主要依赖患者临床表现及胸腔积液特点、血清学诊断试验、诊断性抗结核药品治疗等进行综合判断。妊娠期胸腔积液患者及家属对抗结核药品对胎儿可能的影响顾虑重,有些疑似患者不愿接受诊断性治疗,部分临床诊断患者及家属亦提出确诊的要求,这其中有些患者临床症状重,多高热伴呼吸困难,甚至出现低氧血症,需尽快行抗结核药品治疗。超声引导下胸膜穿刺活检具有微创、安全、有效、无辐射等特点^[20],曹兵生等^[21]的研究显示,超声引导下胸膜活检对结核性胸膜炎的确诊率为 79.6%;且只有胸膜增厚 ≥ 3 mm、年龄 < 40 岁、病程 ≥ 21 d 是影响确诊率的主要因素。本研究的患者中有 14 例疑似患者经知情同意行超声引导下胸膜活检术,13 例活检组织病理结果为肉芽肿病变伴干酪样坏死(其中 8 例抗酸染色阳性),由疑似转为确诊患者;1 例组织病理学结果为纤维组织慢性炎症患者结合胸腔积液渗出液性质及血结核抗体检测阳性确定了临床诊断。胸膜活检病理学检查对妊娠期不明原因的胸腔积液有诊断价值,操作中及操作后未发现不良反应,但本研究患者例数少,孕期胸膜活检对孕产妇及胎儿是否有不良影响仍有待做进一步探讨。

本研究的患者除 13 例确诊患者,尚有 22 例为临床诊断患者。在结核专业临床工作中,能够满足确定诊断的指标有限,规范的临床诊断是目前结核性胸膜炎患者主要的诊断方法,掌握好临床诊断的要点在实际工作中非常重要。针对妊娠结核性胸膜炎患者也是同样,尽早的诊断及治疗关系到妊娠结局的好坏,是保证母婴生命健康的关键。

三、妊娠期结核性胸膜炎患者的治疗实践、疗效及抗结核药物不良反应观察

妊娠期结核病的治疗主要关注点在妊娠期前

3 个月应用抗结核药品致畸性的风险,以及治疗过程中药品所致的不良反应。治疗需按诊疗指南^[6,22]进行,妊娠期结核病患者治疗原则与非妊娠结核病患者相同,治疗疗程亦不因妊娠而改变,治疗药品通常为 H、R、E、Z。妊娠结核病患者接受抗结核药品治疗是否影响胎儿生长发育或导致畸形,是患者和医生最关注的问题,也是妊娠患者终止妊娠的主要原因。临床已证实常规剂量的 H、R、E、Z 为妊娠期活动性结核病治疗安全性较高的药品,R 的致畸作用仅在动物实验的妊娠早期发现^[9,14-15]。本研究的 15 例继续妊娠并接受抗结核药品治疗患者除 1 例 IVF-ET 妊娠者早产并新生儿低出生体质量外均分娩出健康新生儿,未发现新生儿发育异常及先天畸形。合理的抗结核药品治疗不仅使妊娠结核病患者得到治愈,且能明显减少胎儿早产、死胎及胎儿宫内结核病的发生。在治疗过程中,应密切监测药品不良反应的发生,及时调整治疗方案。本组治疗中 5 例患者出现了药物性肝损伤,停药保肝治疗后 5 例患者肝功能均恢复正常,以后调整抗结核治疗方案为 H-L₂-E,定期行肝功能复查,未再发生异常。本研究的 7 例患者抗结核药品治疗疗程少于 9 个月,最短的随访 6 个月,具体情况不详。分析原因考虑与患者多来自国内不同地区甚至边远地区,有些路途遥远交通所需时间长花费大,病情改善后就未再来我院复诊随诊;也不除外医生对妊娠期结核病患者全程治疗、随访复查的宣传教育不够等因素所致,需要在以后的工作中加以改进。

临床诊疗指南建议,结核性胸膜炎中毒症状较严重、胸腔积液较多的患者,可在化疗和抽液治疗的同时应用泼尼松治疗^[6];妊娠结核病是糖皮质激素应用的相对禁忌证,应用糖皮质激素可能进一步抑制免疫系统并使孕妇和胎儿的糖代谢紊乱,甚至影响胎儿的发育;如诱发感染可导致产褥热^[11]。目前,对于糖皮质激素是否作为一般患者(非妊娠患者)常规辅助治疗结核性胸膜炎在文献中观点不一。糖皮质激素能减轻早期炎症反应,抑制炎症性肉芽组织的形成,从而可缓解结核中毒症状,使胸腔积液形成减少,减轻胸膜增厚粘连^[23-24];但另一方面,应用糖皮质激素后不良反应的发生率可增高^[25-26]。妊娠期应用糖皮质激素可增加胚胎腭裂、胎盘功能不全、妊娠高血压、妊娠糖尿病、感染和胎膜早破等的发生率^[27]。本研究的患者均未应用糖皮质激素,治疗上给予合理有效的抗结核药品并及时抽出胸腔积液。经治疗患者发热、乏力、盗汗、呼吸困难、咳嗽等临床症状均消失,超声复查显示胸腔积液消失;14

例同时并发肺结核患者 CT 复查显示肺内病灶明显吸收、空洞闭合;1 例痰涂片阳性者在抗结核药品治疗 1 个月末时复查已转为阴性;本研究的患者随访期间未发现复发患者,治疗效果明显。

四、小结

通过本研究的患者资料分析,希望给相关专业临床工作者提供以下参考:(1)妊娠期发现胸腔积液伴发热、咳嗽、呼吸困难者,需要尽快诊断;胸腔积液结核分枝杆菌病原学检测阳性率低,故多为临床诊断患者;超声引导下胸膜活检阳性率高,安全可靠,可有效提高确诊患者数量。(2)妊娠患者多顾虑胸片及胸部 CT 检查对胎儿的影响,这也是导致妊娠期结核病延误诊断的原因之一。本研究资料分析结果提示,对于妊娠期结核性胸膜炎并继续妊娠患者,经治疗病情明显好转,可主要采用胸部超声检查进行疗效的观察。(3)处于不同妊娠期对于是否继续妊娠选择不同,需全面评估。(4)妊娠期结核性胸膜炎,抗结核药品治疗安全有效,预后佳,本研究未发现抗结核药品对中晚期妊娠的胎儿有不良影响。但本研究患者例数较少,尤其是中期妊娠患者选择继续妊娠例数少,有一定局限性,尚待临床进一步积累经验。

参 考 文 献

[1] Ye R, Wang C, Zhao L, et al. Characteristics of miliary tuberculosis in pregnant women after *in vitro* fertilization and embryo transfer. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2019, 23 (2): 136-139. doi:10.5588/ijtld.18.0223.

[2] 段纯, 喻艳林. 妊娠合并结核病的研究进展. *中华传染病杂志*, 2018, 36 (5): 317-320. doi:10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2018.05.016.

[3] 孙秀丽, 任倍莹, 许军丽. 不同治疗时机对妊娠并发肺结核患者结局的影响. *中国防痨杂志*, 2016, 38 (9): 747-750. doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2016.09.011.

[4] Sugarman J, Colvin C, Moran AC, et al. Tuberculosis in pregnancy: an estimate of the global burden of disease. *Lancet Glob Health*, 2014, 2 (12): e710-716. doi:10.1016/S2214-109X(14)70330-4.

[5] 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.

[6] 中华医学会. 临床诊疗指南: 结核病分册. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 10-12.

[7] Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, et al. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med*, 1972, 77 (4): 507-513. doi:10.7326/0003-4819-77-4-507.

[8] 乔玉环, 李留霞, 孙莹璞. 妇产科学. 北京: 人民军医出版社, 2006: 25-27.

[9] Wolf B, Krasselt M, de Fallois J, et al. Tuberculosis in pregnancy—a summary. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2019, 79 (4): 358-365. doi:10.1055/a-0774-7924.

[10] Sobhy S, Babiker Z, Zamora J, et al. Maternal and perinatal

mortality and morbidity associated with tuberculosis during pregnancy and the postpartum period: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*, 2017, 124 (5): 727-733. doi:10.1111/1471-0528.14408.

- [11] 唐神结, 高文. 临床结核病学. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 786-792.
- [12] 宋斌, 卢水华. 预防结核病母婴传播的对策[J/OL]. *新发传染病电子杂志*, 2017, 2 (3): 138-142. doi:10.3877/j.issn.2096-2738.2017.03.004.
- [13] 徐晓红, 滕红. 妊娠合并结核病的管理[J/OL]. *中华产科急救电子杂志*, 2017, 6 (3): 161-165. doi:10.3877/cma.j.issn.2095-3259.2017.03.007.
- [14] Nguyen HT, Pandolfini C, Chiodini P, et al. Tuberculosis care for pregnant women: a systematic review. *BMC Infect Dis*, 2014, 14: 617. doi:10.1186/s12879-014-0617-x.
- [15] 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. doi:10.3969/j.issn.1671-878x.2019.01.024.
- [16] Asghar MU, Mehta SS, Cheema HA, et al. Sputum smear and culture-negative tuberculosis with associated pleural effusion: a diagnostic challenge. *Cureus*, 2018, 10 (10): e3513. doi:10.7759/cureus.3513.
- [17] Bielsa S, Acosta C, Pardina M, et al. Tuberculous pleural effusion: clinical characteristics of 320 patients. *Arch Bronconeumol*, 2019, 55 (1): 17-22. doi:10.1016/j.arbres.2018.04.014.
- [18] 杨新婷, 美国英, 王亚红, 等. 结核性胸膜炎的临床特征及诊断技术分析. *中国防痨杂志*, 2017, 39 (11): 1162-1168. doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2017.11.003.
- [19] Jo T, Kuse N, Inomata M, et al. Efficacy and safety of semi-flexible thoracoscopic cryobiopsy in the diagnosis of elderly tuberculous pleurisy. *Respir Med Case Rep*, 2020, 29: 101008. doi:10.1016/j.rmcr.2020.101008.
- [20] 黄毅, 杨翰, 冯璇, 等. 超声引导下获取标本行病理学与结核相关检测对结核性胸膜炎的诊断价值. *中国防痨杂志*, 2019, 41 (8): 833-837. doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2019.08.006.
- [21] 曹兵生, 张蕊, 张更臣, 等. 超声引导下胸膜活检诊断结核性胸膜炎影响因素分析. *中华老年多器官疾病杂志*, 2016, 15 (7): 516-518. doi:10.11915/j.issn.1671-5403.2016.07.122.
- [22] 中华人民共和国卫生部疾病预防控制局, 中华人民共和国卫生部医政司, 中国疾病预防控制中心. 中国结核病防治规划实施工作指南 (2008 年版). 北京: 中国协和医科大学出版社, 2009.
- [23] 周开元, 周红丽. 观察肾上腺皮质激素对结核性胸膜炎的临床疗效. *中国社区医师*, 2019, 35 (15): 81-83. doi:10.3969/j.issn.1007-614x.2019.15.056.
- [24] Sun F, Li L, Liao X, et al. Adjunctive use of prednisolone in the treatment of free-flowing tuberculous pleural effusion: A retrospective cohort study. *Respir Med*, 2018, 139: 86-90. doi:10.1016/j.rmed.2018.05.002.
- [25] Xie S, Lu L, Li M, et al. The efficacy and safety of adjunctive corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 2017, 8 (47): 83315-83322. doi:10.18632/oncotarget.18160.
- [26] Ryan H, Yoo J, Darsini P, et al. Corticosteroids for tuberculous pleurisy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 3: CD001876. doi:10.1002/14651858.CD001876.pub3.
- [27] 吴华, 章友康. 妊娠及哺乳期女性糖皮质激素和免疫抑制剂的合理应用[J/OL]. *中华肾脏研究电子杂志*, 2018, 7 (6): 241-244. doi:10.3877/cma.j.issn.2095-3216.2018.06.001.

(收稿日期: 2020-04-30)

(本文编辑: 范永德)