

## • 论著 •

21 例体外受精-胚胎移植后妊娠并发结核患者的  
临床特征及预后分析

覃瑶 蔡青山 鲍志坚

**【摘要】 目的** 总结分析体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)后妊娠并发结核患者的临床特点。**方法** 回顾性分析 2013 年 1 月至 2020 年 12 月浙江大学医学院附属杭州市胸科医院结核科收治的 IVF-ET 后妊娠并发结核病的 21 例患者的临床资料,对临床症状、就诊情况、实验室检查、影像学特征、临床诊断、治疗转归及胎儿结局进行分析。**结果** IVF-ET 后妊娠并发结核病的 21 例患者中,早期妊娠 8 例,中期妊娠 13 例;年龄 23~42 岁,平均 $(29.57 \pm 4.20)$ 岁;临床多以发热(95.2%, 20/21)、咳嗽(85.7%, 18/21)及阴道出血(71.4%, 15/21)为主要表现。21 例患者均存在不同程度的就诊延迟,最长延迟 90 d,初诊误诊率达 100.0%,确诊时间 21(15,30) d。18 例行外周血结核感染 T 细胞斑点试验检测均为阳性,4 例行 GeneXpert MTB/RIF 检测均为阳性;20 例患者存在贫血,21 例患者存在低蛋白血症。18 例胸部影像学表现以双肺粟粒样结节改变为主。18 例诊断为血行播散性肺结核,其中 2 例并发结核性脑膜炎,1 例并发结核性腹膜炎;1 例诊断为亚急性血行播散性肺结核;1 例诊断为结核性脑膜炎;1 例诊断为结核性胸膜炎。治疗过程中有 4 例因出现呼吸衰竭转入 ICU,1 例因电解质紊乱转入 ICU,1 例因意识不清转入 ICU。9 例患者在发病后 9~20 周内发生先兆流产,或难免流产,或不完全流产;11 例行人工流产终止妊娠(包括 1 例昏迷患者);1 例要求保胎,随后失访。21 例患者均行抗结核治疗,19 例好转出院后进行门诊服药并治愈,1 例处于抗结核治疗中,1 例因结核性脑膜炎处于昏迷中。**结论** IVF-ET 后妊娠并发结核病患者多并发血行播散性肺结核和肺外结核,病情多较严重。当妊娠患者出现发热、咳嗽、阴道出血、头痛,且抗感染治疗效果欠佳时,应及时进行结核病的相关检查。

**【关键词】** 受精, 体外; 胚胎移植; 结核; 妊娠; 治疗结果

**Analysis of clinical characteristics and prognosis of 21 pregnant women complicated with tuberculosis after in vitro fertilization-embryo transfer** QIN Yao, CAI Qing-shan, BAO Zhi-jian. Department of Tuberculosis, Hangzhou Chest Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310000, China  
Corresponding author: BAO Zhi-jian, Email: 3306056105@qq.com

**【Abstract】 Objective** To analyze the clinical characteristics of pregnant women complicated with tuberculosis after in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET). **Methods** Clinical data, including the clinical manifestation, medical information, laboratory examinations, imaging features, clinical diagnosis, treatment outcome and fetal outcome, of 21 pregnant women complicated with tuberculosis after IVF-ET admitted to the Tuberculosis Department of Hangzhou Chest Hospital, Zhejiang University School of Medicine from January 2013 to December 2020 were retrospectively analyzed. **Results** Among the 21 patients, 8 were in early pregnancy and 13 were in second trimester, with an average age of  $(29.57 \pm 4.20)$  years old (ranged from 23 to 42 years old). The most common clinical symptoms were fever (95.2%, 20/21), cough (85.7%, 18/21) and vaginal bleeding (71.4%, 15/21). Patient delay was found in all the 21 patients, the longest delay was 90 days, and the misdiagnosis rate of the first diagnosis was 100.0%, the average diagnosis time was 21 days (ranged from 15 to 30 days). T-SPOT. TB in peripheral blood was positive in 18 patients, sputum/cerebrospinal fluid GeneXpert MTB/RIF was positive in 4 patients; 20 patients had anemia, and 21 patients had hypoproteinemia. Chest CT scan mainly showed miliary nodules in both lungs in 18 cases. Eighteen patients were diagnosed with hematogenous disseminated tuberculosis, of whom two were complicated with tuberculous meningitis, one was complicated with tuberculous peritonitis; one was diagnosed as subacute disseminated tuberculosis; one was diagnosed with tuberculous meningitis; one was



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.1000-6621.2021.07.008

基金项目:杭州市重大科技项目(20162013A04)

作者单位:310000 浙江大学医学院附属杭州市胸科医院结核科  
通信作者:鲍志坚, Email:3306056105@qq.com

diagnosed with tuberculous pleurisy. During the treatment, six patients were transferred to ICU, four were due to respiratory failure, one was due to electrolyte disorder, and one was due to unconsciousness. Threatened abortion, inevitable abortion or incomplete abortion occurred in 9 cases 9—20 weeks after onset; 11 cases underwent induced abortion to terminate pregnancy, including one coma patient; one patient asked for fetal protection and was lost to follow-up. All the 21 patients underwent anti-tuberculosis treatment, 19 were cured after being discharged from hospital, one was still in anti-tuberculosis treatment, and one was in coma due to tuberculous meningitis.

**Conclusion** Hematological disseminated tuberculosis and extra-pulmonary tuberculosis were commonly occurred in pregnant patients with tuberculosis after IVF-ET, and the conditions were always serious. When fever, cough, vaginal bleeding, headache occurred, and the anti-infective treatment effect was not good, tuberculosis related examinations should be carried out in time for pregnant patients.

**【Key words】** Fertilization in vitro; Embryo transfer; Tuberculosis; Pregnancy; Treatment outcome

随着辅助生育技术的逐渐完善和广泛开展,体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)技术使越来越多的不孕患者成功受孕,但近年来报道接受 IVF-ET 的患者中结核病的发病率亦不断增多<sup>[1]</sup>,不仅造成母婴结局不良,也给患者身心健康带来了极大的损害。目前,IVF-ET 妊娠后并发结核病缺少大样本的研究报道,本研究对 21 例经 IVF-ET 后确诊为结核病的患者进行回顾性分析,总结 IVF-ET 后妊娠患者并发结核病的临床特点,以提高对该病的认识,为提高妊娠期间并发结核病的临床诊治水平提供参考。

## 资料和方法

### 一、研究对象

收集 2013 年 1 月至 2020 年 12 月浙江大学医学院附属杭州市胸科医院结核科收治并确诊的行 IVF-ET 助孕后并发结核病的 21 例患者的临床资料。

### 二、纳入和排除标准

1. 纳入标准:行 IVF-ET 术后并发活动性结核病的初治及复治患者,结核病诊断标准参考《WS 288—2017 肺结核诊断》<sup>[2]</sup>,结核病分类标准参考《WS 196—2017 结核病分类》<sup>[3]</sup>。

2. 排除标准:疑似肺结核患者;结核分枝杆菌潜伏感染者;临床资料信息不完整的患者。

### 三、相关定义

妊娠分期:从末次月经第一天开始计算,平均 280 d(40 周)为妊娠期。第 13 周末之前为早期妊娠,第 14 周初~27 周末为中期妊娠,第 28 周初~40 周末为晚期妊娠<sup>[4]</sup>。

### 四、研究方法

收集 21 例 IVF-ET 妊娠后并发结核病患者的临床资料,包括一般资料(年龄、体质量、不孕时间、妊娠情况、基础疾病、既往史)、临床表现、实验室检查资料[血常规、C 反应蛋白、糖类抗原 125

(CA125)、CD4/CD8、结核分枝杆菌检查]、影像学(肺部 CT、头颅 CT、头颅 MRI)结果、治疗方案及转归、母婴结局等。

### 五、统计学处理

对患者的临床特点进行描述性分析。计量资料呈正态分布时以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,呈偏态分布时以“中位数(四分位数) [ $M(Q_1, Q_3)$ ]”表示,计数资料以“率(%)”表示。

## 结 果

### 一、临床情况

#### (一)一般资料

21 例患者年龄 23~42 岁,平均( $29.57 \pm 4.20$ )岁。不孕年限 1~16 年, $M(Q_1, Q_3)$  为 4(3, 5)年。早期妊娠患者 8 例(38.1%),中期妊娠患者 13 例(61.9%)。5 例(23.8%)为双胎妊娠,其余 16 例(76.2%)为单胎妊娠。体质量指数(body mass index, BMI)为 17.6~27.3。6 例患者曾行子宫输卵管造影提示输卵管阻塞,1 例提示输卵管狭窄。1 例因输卵管不通行双侧输卵管切除术,1 例因输卵管积液行输卵管阻断术。1 例患者有肺结核密切接触史(外公及姨妈均有肺结核病史);1 例患者既往有肺结核病史,其余 20 例患者无肺结核病史。1 例接受 7 次 IVF-ET, 1 例接受 3 次, 2 例接受 2 次, 1 例接受 4 次, 1 例接受 3 次。21 例患者术前常规行胸部 X 线摄影(简称“胸片”)检查未见明显异常。

20 例患者为初治结核病患者,1 例为复治结核病患者;18 例(85.7%)诊断为血行播散性肺结核,1 例(4.8%)诊断为亚急性血行播散性肺结核,1 例(4.8%)诊断为结核性脑膜炎,1 例(4.7%)诊断为结核性胸膜炎;2 例(9.5%)并发结核性脑膜炎,1 例(4.8%)并发结核性腹膜炎。均自述既往无其他慢性病史, HIV 抗体均为阴性。21 例患者住院 7~120 d,  $M(Q_1, Q_3)$  为 22(18, 28) d。见表 1。

表 1 21 例 IVF-ET 妊娠后并发结核患者的临床资料

| 患者<br>编号 | 年龄<br>(岁) | 不孕年限<br>(年) | BMI  | 治疗方案                | 婴儿结局    | 住院天数<br>(d) |
|----------|-----------|-------------|------|---------------------|---------|-------------|
| 例 1      | 28        | 4           | 卧床   | H-Rft-Z-E           | 药物流产+清宫 | 21          |
| 例 2      | 30        | 9           | 24.6 | H-R-Z-E             | 难免流产    | 15          |
| 例 3      | 28        | 5           | 20.4 | H-R-Z-E+强的松         | 先兆流产    | 22          |
| 例 4      | 28        | 5           | 21.5 | H-Rft-E             | 先兆流产    | 48          |
| 例 5      | 29        | 5           | 23.5 | H-Rft-E             | 不完全流产   | 38          |
| 例 6      | 42        | 16          | 18.4 | H-R-Z-E             | 难免流产    | 14          |
| 例 7      | 24        | 4           | 昏迷   | H-R-Z-S+强的松         | 引产+清宫   | 23          |
| 例 8      | 30        | 5           | 19.9 | H-R-Z-E             | 不完全流产   | 9           |
| 例 9      | 36        | 12          | 21.6 | H-Rft-Z-E           | 人工流产    | 24          |
| 例 10     | 23        | 3           | 17.1 | H-R-Z-E+强的松         | 引产      | 28          |
| 例 11     | 29        | 5           | 卧床   | H-R-E-S-Lfx         | 药物流产    | 40          |
| 例 12     | 31        | 4           | 19.5 | H-R-Z-E+强的松         | 药物流产+清宫 | 18          |
| 例 13     | 32        | 3           | 18.0 | H-R-Z-E+强的松         | 药物流产    | 19          |
| 例 14     | 30        | 8           | 17.6 | H-R-E               | 难免流产    | 12          |
| 例 15     | 28        | 3           | 19.5 | H-R-Z-E/H-R-E       | 药物流产+清宫 | 22          |
| 例 16     | 32        | 4           | 24.0 | H-R-Z-E/H-R-E       | 先兆流产    | 18          |
| 例 17     | 26        | 3           | 27.3 | H-R-Z-E/H-R-E       | 先兆流产    | 21          |
| 例 18     | 23        | 1           | 19.3 | H-Z                 | 保胎      | 7           |
| 例 19     | 29        | 4           | 23.1 | H-R-Z-E             | 引产      | 32          |
| 例 20     | 29        | 1           | 17.9 | H-R-Z-E             | 引产      | 27          |
| 例 21     | 34        | 4           | 20.8 | H-R-Z-E-Am-Lzd+地塞米松 | 引产+清宫   | 120         |

注 H:异烟肼,R:利福平,Z:吡嗪酰胺,E:乙胺丁醇,S:链霉素,Rft:利福喷丁,Am:阿米卡星,Lfx:左氧氟沙星,Lzd:利奈唑胺

(二)临床表现

21 例患者临床表现不同,以发热、咳嗽、阴道出血最为常见。20 例出现发热,体温在 38~40℃ 之间,其中 6 例(30.0%)为低热,9 例(45.0%)为高热,5 例(25.0%)由低热转为高热,发热时间长达 7~40 d,午后发热者有 3 例(15.0%),其余患者为不规则发热。呼吸道症状以咳嗽咳痰、活动后呼吸急促为主。结核性脑膜炎患者以头痛为主要表现。7 例患者出现体质量减轻 1~6 kg。见表 2。

(三)就诊情况

所有患者均存在一定时间的就诊延迟,且初诊误诊率达 100%。有 16 例患者在出现发热等症状后首诊于妇幼保健医院及综合医院,外院予抗生素(包括头孢呋辛、美罗培南、阿奇霉素、亚胺培南、利奈唑胺、莫西沙星)抗感染治疗 1 周至 15 d,以及奥司他韦抗病毒等治疗,效果不佳,均仅行血常规、C 反应蛋白等检查,未行结核病相关检查。从患者出现症状到转诊至我院就诊的时间为 7~90 d, $M(Q_1,Q_3)$ 为 21(15,30) d。

表 2 各临床表现在 21 例 IVF-ET 后妊娠并发结核病患者中的分布情况

| 主要症状  | 例数 | 发生率(%) |
|-------|----|--------|
| 发热    | 20 | 95.2   |
| 咳嗽    | 18 | 85.7   |
| 阴道出血  | 15 | 71.4   |
| 乏力纳差  | 14 | 66.7   |
| 胸闷气促  | 10 | 47.6   |
| 咳痰    | 8  | 38.1   |
| 体质量减轻 | 7  | 33.3   |
| 恶心呕吐  | 6  | 28.6   |
| 头痛    | 5  | 23.8   |
| 意识障碍  | 4  | 19.0   |
| 盗汗    | 2  | 9.5    |
| 痰中带血  | 1  | 4.8    |
| 腹胀    | 1  | 4.8    |

(四)实验室检查情况

1. 结核分枝杆菌相关检查:1 例患者痰涂片抗

酸染色、痰结核分枝杆菌培养结果均为阳性;12 例为涂片阴性培养阳性;18 例患者行结核感染 T 细胞斑点试验(T-SPOT. TB)检查均为阳性;12 例患者结核抗体阳性;3 例患者痰结核分枝杆菌 RNA 检测(TB-RNA)阳性;1 例患者痰结核分枝杆菌 DNA 检测(TB-DNA)阳性;2 例患者痰 GeneXpert MTB/RIF 阳性;2 例结核性脑膜炎患者脑脊液 GeneXpert MTB/RIF 阳性。见表 3。

表 3 各结核病相关检查在 21 例 IVF-ET 后妊娠并发结核病患者中的阳性情况

| 检查方法              | 检查例数 | 阳性例数 | 阳性率(%) |
|-------------------|------|------|--------|
| 痰涂片抗酸染色           | 19   | 1    | 5.3    |
| 结核分枝杆菌培养          | 18   | 12   | 66.7   |
| T-SPOT. TB        | 18   | 18   | 100.0  |
| 结核抗体              | 18   | 12   | 66.7   |
| TB-RNA            | 8    | 3    | 37.5   |
| GeneXpert MTB/RIF | 5    | 4    | 80.0   |
| TB-DNA            | 4    | 1    | 25.0   |

2. 血液相关检查:19 例(90.5%)患者的白细胞水平正常,1 例(4.8%)升高,1 例(4.8%)降低;20 例(95.2%)患者血常规检查均提示有不同程度贫血。18 例(85.7%)患者出现红细胞沉降率升高;19 例(90.5%)患者出现不同程度的超敏 C 反应蛋白升高;17 例患者检测 CA125,有 16 例(94.1%)出现不同程度的升高;21 例(100.0%)出现低蛋白血症;21 例(100.0%)CD4/CD8 均正常。

(五)影像学检查

1. 肺部 CT 检查:20 例患者行肺部 CT 检查,18 例患者表现为两肺广泛弥漫均匀分布粟粒样密度增高结节影,1 例两上肺见少许结节斑片状高密度影,1 例并发双侧少量胸腔积液,1 例两肺上叶纤维化伴支气管扩张,右肺中叶、两肺下叶纤维灶,提示陈旧性肺结核。

2. 头颅 CT 及 MRI 检查:3 例行头颅增强 CT,2 例正常,1 例提示右侧小脑幕局部强化较明显。6 例患者行头颅 MRI,4 例正常,1 例提示左侧延髓及幕上脑内多发散在感染性病变,1 例提示左侧颞叶岛叶丘脑及脑桥多发片状新近脑梗塞。

二、治疗情况

(一)治疗及转归

21 例患者在明确诊断后以肺结核方案(H-R-Z-E;H:异烟肼;R:利福平;Z:吡嗪酰胺;E:乙胺丁醇)

为基础,部分患者根据病情给予左氧氟沙星、强的松等治疗,并酌情调整治疗方案,同时给予吸氧、退热、输血、补充白蛋白、降颅内压、鞘内注射等对症治疗。根据患者阴道出血量、结核感染严重程度、继续妊娠风险,结合患者及家属的意愿,在抗结核药物治疗 2~4 周病情相对稳定后,给予药物流产、药物引产或继续妊娠。出院后继续行抗结核药物治疗并门诊随诊,总疗程 6~18 个月。治疗过程中 2 例患者因肝功能异常给予 H-Rft-E-Z(Rft:利福喷丁)方案治疗;2 例因肝功能损伤给予 H-Rft-E-Lfx(Lfx:左氧氟沙星)个体化抗结核治疗;1 例因出现视神经炎,停用乙胺丁醇,给予 H-R-Z-S(S:链霉素)抗结核治疗;1 例因重症结核病给予 H-R-E-S-Lfx 治疗;1 例因患者及家属强烈要求继续妊娠,故给予 H-Z 方案行抗结核治疗;1 例抗结核治疗 14 个月后因右侧包裹性脓胸未吸收行右下肺结核球切除+膈肌修补术;1 例因结核性脑膜炎给予 H-R-Z-E-Am-Lzd+地塞米松(Am:阿米卡星;Lzd:利奈唑胺)方案治疗。在治疗过程中有 4 例因出现呼吸衰竭转入 ICU,1 例因电解质紊乱转入 ICU,1 例因意识不清转入 ICU;经气管插管呼吸机辅助通气及积极治疗后好转。

截止到 2021 年 5 月 19 日,21 例患者中 18 例抗结核治疗后痊愈,1 例保胎后失访,1 例处于抗结核治疗中,1 例处于昏迷状态,转入当地医院住院治疗。

(二)母婴结局

4 例患者出现先兆流产,3 例出现难免流产,2 例出现不完全流产,3 例患者行药物流产,3 例行药物流产及无痛清宫术,5 例因考虑到抗结核治疗对胎儿的影响主动要求终止妊娠,行人工流产术及引产清宫术。20 例患者均未成功分娩。1 例要求保胎,随后失访。

讨 论

一、IVF-ET 后妊娠并发结核病患者的临床特点

本研究 21 例 IVF-ET 后妊娠并发结核病患者临床资料有以下临床特点:(1)患者临床表现以发热、咳嗽、阴道出血为主,严重者可出现意识障碍;(2)患者多因妊娠、考虑胎儿原因就诊延迟;(3)T-SPOT. TB 及分子生物学诊断阳性率较高,有助于辅助诊断及明确诊断;(4)患者多并发贫血、低蛋白血症、营养不良;(5)病灶广泛,病情严重,肺部影像

多累及全肺,易血行播散;(6)可伴随呼吸衰竭、意识障碍、电解质紊乱等危急表现;(7)胎儿结局不良,多出现流产;(8)早期及时规范合理的抗结核治疗有助于改善预后。

## 二、IVF-ET 术后妊娠发生结核病的发病机制

首先,妊娠期雌、孕激素的增加可导致免疫系统发生一系列变化,为结核分枝杆菌感染或重新激活提供了机会<sup>[5-7]</sup>。IVF-ET 妊娠的各个环节与自然妊娠不同,超排卵和胚胎移植后需要常规注射黄体酮用于支持黄体功能,促排卵的过程会使用糖皮质激素改善子宫内膜容受性,抑制淋巴细胞的免疫功能,并使孕妇的免疫力下降,IVF-ET 促排卵后体内的雌激素、孕激素水平比生理水平高数倍,体内雌二醇较高<sup>[8]</sup>,雌激素有利于结核分枝杆菌繁殖,孕激素水平升高及膈肌抬高使肺呈充血状态,有利于结核分枝杆菌的生长<sup>[9]</sup>。体内高水平的雌激素和孕激素可能是使结核病发展的因素之一<sup>[10]</sup>。其次,胎儿及胎盘产生的绒毛膜促性腺激素和胎盘泌乳素等对淋巴细胞免疫功能具有抑制作用,对结核分枝杆菌的杀灭作用减弱<sup>[11]</sup>。再次,妊娠期间甲状腺功能亢进,机体代谢率增加,能量消耗增加;血液中甘油三酯及胆固醇增加;神经调节、内分泌功能及代谢紊乱易导致机体免疫功能降低<sup>[9, 12]</sup>。另外,不孕不育患者在各个方面都面临压力,患者及其家人的期望过高,一旦怀孕失败,他们将处于心理崩溃的边缘。这种精神和心理压力不仅影响辅助妊娠方面的成功,而且还降低了机体的抵抗力。以上各个因素均使妊娠妇女易感染结核分枝杆菌或使体内结核复燃。

## 三、IVF-ET 后妊娠并发结核病的诊断情况

1. 多发生血行播散性肺结核:IVF-ET 术后妊娠发生血行播散性肺结核在 1988 年由 Addis 等<sup>[13]</sup>首次报道,随后国内也有陆续报道<sup>[10-11, 14-16]</sup>。本研究有 18 例患者诊断为血行播散性肺结核,1 例诊断为亚急性血行播散性肺结核,2 例并发结核性脑膜炎。原因可能是妊娠期肾上腺皮质激素分泌显著增多,并进行性升高,血容量上升,各脏器血液灌注增加,毛细血管通透性增加,从而使机体内结核分枝杆菌易通过血液及淋巴系统大量进入肺动脉系统,扩散至血液循环系统引起血行播散<sup>[16-17]</sup>。

2. 诊断困难及多发生就诊延迟:妇女在怀孕期间发生的生理和免疫学变化使患结核病的风险增加,也使诊断更加困难<sup>[18]</sup>。首先,结核病的临床表现与妊娠症状有明显重叠,结核病引起的体质量减轻可能被妊娠相关的水肿或腹围增加所掩盖,头痛、

恶心呕吐、乏力或呼吸困难可能被误解为孕期生理现象。其次,孕妇特别担心某些检查和治疗可能对自己以及对未出生婴儿造成不良影响,在出现发热、咳嗽等症状后常自行服药而未及时就诊,直到病情加重才入院治疗,造成重症结核病或并发多器官结核病,这可能会导致疾病的诊断和治疗延迟。在这项研究中,有 66.7%(14/21)的女性未出现体质量减轻,90.5%(19/21)未出现盗汗症状,还有 1 例女性因拒绝行肺部 CT 检查,导致诊断延迟。再次,大多数患者会根据临床症状和体征先到综合医院或妇产科医院就诊,而大部分综合医院的临床医生由于临床思维所限或对结核病的重视不够,仅给予血常规、C 反应蛋白等检查,首先考虑肺部感染,经验性给予抗生素抗感染治疗一段时间,从而延误了结核病的早期诊断。在这项研究中,有 16 例患者先后就诊了 1~4 家综合医院,进行了抗感染治疗 7~18 d 后才进行肺部 CT 检查,未进行结核病相关检查,使病情均有不同程度的延误。妊娠结核病的管理是多学科的,其团队由产科医生、传染病专科医生、新生儿医学专家和公共卫生部门组成,提高医务人员对结核病的认识至关重要。无论是妇产科还是呼吸科医师都应高度重视孕妇发热症状,不能只关注本科疾病,一旦出现阴道出血,使用抗生素治疗后发热、咳嗽不能缓解,应警惕结核感染,积极开展跨科协作诊治,进行结核病相关检查,以免延误诊治,造成严重后果。

3. 实验室诊断:一些研究报告表明,活动性肺结核患者的 CA125 水平远高于其他肺部疾病和健康对照者,与结核病呈正相关,并与结核病的活动和严重程度有关<sup>[19-21]</sup>。Sun 等<sup>[22]</sup>研究显示,血  $\gamma$  干扰素释放试验与 CA125 联合应用于活动性肺结核诊断的特异度为 91.5%,准确度为 90.6%。在这项研究中,有 94.1%(16/17)的患者 CA125 升高,是正常值的 1.2~9.8 倍,100.0%(18/18)的患者 T-SPOT. TB 为阳性,表明 CA125 联合 T-SPOT. TB 检查在妊娠活动性结核病中可能具有一定的预测价值,但还需要更多样本的支持。本研究显示, T-SPOT. TB、GeneXpert MTB/RIF 阳性率较高,痰涂片的阳性率最低,对于无痰的孕妇, T-SPOT. TB 有一定的辅助诊断价值。另外,对于孕妇的诊断,没有电离辐射的肺部 MRI 可能是可以替代的方法<sup>[23]</sup>。

## 四、IVF-ET 后妊娠并发结核病的预后情况

症状不典型、不愿进行检查及治疗,以及临床医

生缺乏结核警惕性可能与诊断和治疗延迟有关,反过来可能导致母亲和新生儿的预后不良。Sobhy 等<sup>[24]</sup>研究报道,怀孕期间出现活动性结核病与母婴结局不良相关,患活动性结核病的孕妇,特别是未经治疗的孕妇,发生以下不良后果的风险增加,包括孕妇出现贫血、剖宫产、早产;婴儿出现低出生体质量、出生窒息和围产期死亡。而妊娠亦是导致女性患重症结核病的诱因,处理不当可能导致母婴出现严重不良后果<sup>[12]</sup>。与正常人相比,妊娠妇女患结核病的早产及宫内生长受限风险为其 4 倍,围产期死亡风险为其 7 倍<sup>[18, 25]</sup>。本研究中有 21 例患者出现贫血,有 7 例出现先兆流产或难免流产,有 20 例未成功生产,无死亡患者,可能与有效的抗结核治疗有关,但仍有 1 例一直处于昏迷状态,提醒临床医生应提高对妊娠结核病的认识,早诊治,改善预后。

本研究存在一定的局限性。首先,21 例患者在行 IVF-ET 术前,对否认结核病病史患者仅行常规胸部 X 线检查,术前不孕不育检查中仅 8 例行子宫输卵管造影检查,均未进一步排查是否存在结核分枝杆菌潜伏感染及活动性结核病。其次,因本研究为回顾性研究,患者术前的 PPD、T-SPOT. TB、胸片等资料缺失,未行术前术后分析比较,需要在以后的研究工作中进一步完善。另外,本研究患者例数较少,研究结论可能存在一定偏倚。

综上所述,笔者认为:(1)对不孕妇女行 IVF-ET 前,应详细询问既往病史,进行全面检查,积极寻找不孕原因,加强 IVF-ET 术前结核筛查。(2)对持续较长时间的不明原因发热、咳嗽咳痰、早期阴道出血及短期普通抗生素治疗无效的孕妇,应高度警惕本病,尽早行结核病相关检查,尽快明确诊断。(3)行 T-SPOT. TB、CA125、GeneXpert MTB/RIF 等检查对寻找结核感染的依据有一定的帮助。(4)如果患者连续 2 次 IVF-ET 无法成功受孕,建议不要再次进行此类手术。(5)需重视加强孕妇的营养评估及支持治疗,提高抗结核的免疫力。(6)临床医生应加强对该病临床特点的认识,以改善患者预后及结局。

## 参 考 文 献

- [1] Zhang X, Zhuxiao R, Xu F, et al. Congenital tuberculosis after in vitro fertilization: suggestion for tuberculosis tests in infertile women in developing countries. *J Int Med Res*, 2018, 46(12): 5316-5321. doi:10.1177/0300060518808179.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 乔玉环,李留霞,孙莹璞. 妇产科学. 北京:人民军医出版社, 2004: 25-27.
- [5] Vasakova M. Challenges of antituberculosis treatment in patients with difficult clinical conditions. *Clin Respir J*, 2015, 9(2): 143-152. doi:10.1111/crj.12119.
- [6] Kraus TA, Engel SM, Sperling RS, et al. Characterizing the pregnancy immune phenotype: results of the viral immunity and pregnancy (VIP) study. *J Clin Immunol*, 2012, 32(2): 300-311. doi:10.1007/s10875-011-9627-2.
- [7] Singh N, Perfect JR. Immune reconstitution syndrome and exacerbation of infections after pregnancy. *Clin Infect Dis*, 2007, 45(9): 1192-1199. doi:10.1086/522182.
- [8] 黄华萍,李羲. 重视胚胎移植妊娠期血行播散型肺结核的诊断和治疗. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2011, 4(4): 273-275. doi:10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2011.04.004.
- [9] 徐琰琪,吕品,陈秀娟. 生殖器结核对体外受精-胚胎移植技术助孕的影响. *生殖与避孕*, 2016, 36(3): 230-234. doi:10.7669/j.issn.0253-357X.2016.03.0230.
- [10] 高惠娟,胡燕军,朱依敏,等. 体外受精和胚胎移植后妊娠合并急性粟粒性肺结核的临床特点. *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30(11): 848-850. doi:10.3760/j.issn:1001-0939.2007.11.012.
- [11] 褚金国,钱国清,宣艳艳,等. 体外受精-胚胎移植后妊娠合并急性粟粒性肺结核二例. *中华临床感染病杂志*, 2011, 4(6): 378-379. doi:10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2011.06.016.
- [12] 康怡,傅满皎. 11 例妊娠或产褥期重症结核病患者的临床治疗效果分析. *中国防痨杂志*, 2020, 42(4): 385-390. doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2020.04.015.
- [13] Addis GM, Anthony GS, d'A Semple P, et al. Miliary tuberculosis in an in-vitro fertilization pregnancy: a case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1988, 27(4): 351-353. doi:10.1016/0028-2243(88)90049-4.
- [14] 魏瑗,鄂文,赵扬玉,等. 体外受精-胚胎移植妊娠合并急性粟粒性肺结核五例. *中华围产医学杂志*, 2010, 13(4): 324-326. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2010.04.014.
- [15] 文新民,夏露,席秀红,等. 体外受精-胚胎移植妊娠后并发结核病七例临床分析. *结核病与肺部健康杂志*, 2016, 5(2): 135-139. doi:10.3969/j.issn.2095-3755.2016.02.017.
- [16] 蒋玲,曾尉峰,唐娜,等. 15 例妊娠并发结核病孕产妇的临床分析. *中国防痨杂志*, 2020, 42(6): 634-637. doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2020.06.018.
- [17] Bothamley GH, Ehlers C, Salonga I, et al. Pregnancy in patients with tuberculosis: a TBNET cross-sectional survey. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2016, 16(1): 304. doi:10.1186/s12884-016-1096-4.
- [18] 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.
- [19] Sulaiman S, Tan KH. Markedly-elevated serum CA125 in a woman with pulmonary tuberculosis. *Singapore Med J*, 2009, 50(1): e39-e40.
- [20] Ma J, Xia D, Hu J, et al. Predictive Role of Serum Tumor Markers in Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis. *Iran J Public Health*, 2016, 45(4): 435-440.
- [21] Kim ES, Park KU, Song J, et al. The clinical significance of CA-125 in pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*, 2013, 93(2): 222-226. doi:10.1016/j.tube.2012.10.014.
- [22] 孙宇峰,张明新,隋文君,等.  $\gamma$ -干扰素释放试验联合肿瘤标志物 CA-125 在活动性肺结核诊断中的应用. *中华医学杂志*, 2019, 99(8): 599-604. doi:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.08.007.
- [23] Zeng J, Liu Z, Shen G, et al. MRI evaluation of pulmonary lesions and lung tissue changes induced by tuberculosis. *Int J Infect Dis*, 2019, 82: 138-146. doi:10.1016/j.ijid.2019.

03. 004.

[24] 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.

[25] Chopra S, Siwatch 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. doi:10. 1177/0049475516665765.

(收稿日期:2021-01-11)

(本文编辑:郭萌)

《中国防痨杂志》与《结核与肺部疾病杂志》征订启事

《中国防痨杂志》(月刊,主编:王黎霞)为中国科协主管、中国防痨协会主办、《中国防痨杂志》期刊社出版的国内外公开发行的 高级学术 期刊(邮发代号 2-488),是我国惟一的结核 病防治专业 中央性高级 科技核心 期刊,2019 年中国 科学技术 信息研究所 公布的核心 影响因子 为 0.94,在 2049 种核 心期刊中 排名第 422 位。《结 核与肺部 疾病杂志》(季刊,主 编:唐神结)是 中国科协 主管、中国 防痨协会 主办、《中 国防痨

杂志》期刊社出版的中央性高级学术 期刊(邮发代号 82-944),是我国新兴的以报道结核 病和肺部 疾病预防与 控制、诊 断与治疗、 基础研究、 健康教育 为主的学 术期刊。

征订 单可在《 中国防 痨杂志》 或《结核 与肺部 疾病杂志》 网站下 载,网址 为 [http://www. zgflzz. cn](http://www.zgflzz.cn); [www. jtbld. cn](http://www.jtbld.cn)。 订购电 话:010-62257587, Email:zgflzz@163. com, 联系 人:杨 颖。

|                                                                |  |      |              |                                      |       |       |  |
|----------------------------------------------------------------|--|------|--------------|--------------------------------------|-------|-------|--|
| 订阅期刊                                                           |  |      |              |                                      |       |       |  |
| 刊 名                                                            |  | 期数/年 | 每期(元,含邮政快递费) | 全年(元,含邮政快递费)                         | 订数(套) |       |  |
| 2021 年《中国防痨杂志》                                                 |  | 12 期 | 28           | 336                                  |       |       |  |
| 2021 年《结核与肺部疾病杂志》                                              |  | 4 期  | 18           | 72                                   |       |       |  |
| 2020 年《中国防痨杂志》合订本                                              |  | 12 期 |              | 336                                  |       |       |  |
| 2020 年《结核与肺部疾病杂志》合订本                                           |  | 4 期  |              | 72                                   |       |       |  |
| 付款金额:¥                                                         |  |      |              |                                      |       |       |  |
| 付款方式: <input type="checkbox"/> 支付宝 <input type="checkbox"/> 银行 |  |      |              |                                      |       |       |  |
| 备注说明:(只订购某期请在此行说明)                                             |  |      |              |                                      |       |       |  |
| 特别提醒:价格含邮政快递费。                                                 |  |      |              |                                      |       |       |  |
| 收刊信息                                                           |  |      |              |                                      |       |       |  |
| 收 件 人                                                          |  | 邮 编  |              | 手 机                                  |       | 邮 箱   |  |
| 邮寄地址                                                           |  |      |              |                                      |       |       |  |
| 发票信息                                                           |  |      |              |                                      |       |       |  |
| 发票抬头                                                           |  |      |              |                                      |       | 收 件 人 |  |
| 邮寄地址                                                           |  |      |              |                                      |       | 手机号码  |  |
| 银行汇款                                                           |  |      |              | 支付宝                                  |       |       |  |
| 收款人:《中国防痨杂志》期刊社<br>开户行:工商银行永定门分理处<br>账 号:0200001519217904993   |  |      |              | 户名:《中国防痨杂志》期刊社<br>账户:zgflzz@163. com |       |       |  |