

## · 论著 ·

13 例妊娠合并利福平耐药及耐多药结核病患者  
临床特征及母婴结局分析赖敏<sup>1</sup> 吴桂辉<sup>2</sup> 陈洪德<sup>1</sup> 程耀<sup>1</sup> 罗海霞<sup>1</sup> 何克静<sup>3</sup>

**【摘要】** 目的: 探讨妊娠合并利福平耐药/耐多药结核病(RR/MDR-TB)患者的临床表现、治疗情况及母婴结局。方法: 回顾性分析成都市公共卫生临床医疗中心 2017 年 1 月至 2022 年 4 月期间收治的 13 例妊娠合并耐多药结核病患者临床资料, 对患者的临床特征、治疗情况及母婴结局进行描述性分析。结果: 13 例妊娠合并 RR/MDR-TB 患者中, 以发热(53.8%, 7/13)、咳嗽(84.6%, 11/13)、咳痰(53.8%, 7/13)为主要临床表现。至 2022 年 11 月, 母亲存活 11 例(84.6%), 病亡 2 例(15.4%); 11 例存活患者中, 治疗成功 9 例(69.2%, 9/13), 尚在治疗过程中 2 例(15.4%, 2/13), 其中 1 例为停药 1 年后复发。治疗期间 7 例(53.8%)患者发生了 9 次不良反应, 分别为肝功能损伤(30.8%, 4/13)、骨髓抑制(15.4%, 2/13)、恶心呕吐(7.7%, 1/13)、视物模糊(7.7%, 1/13)、皮疹(7.7%, 1/13)。妊娠结局包括: 流产或引产 8 例(61.5%, 8/13), 生产 5 例(38.5%, 5/13), 其中顺产 1 例, 剖宫产 4 例。5 名新生儿中, 早产 3 名, 出生时低体质量 2 名, 均无出生缺陷, 均未出现先天性结核病; 随访 5~66 个月, 所有婴儿均存活, 1 名身高和体质量为同龄人-2 级标准, 1 名语言发育迟缓, 其余 3 名均正常生长发育。结论: 妊娠合并 RR/MDR-TB 患者的临床表现缺乏特异性, 通过积极有效的抗结核治疗大多预后良好, 早中期妊娠多引产, 婴儿除部分生长受限外无严重不良结局。

**【关键词】** 妊娠; 结核, 抗多种药物性; 婴儿; 治疗结果

**【中图分类号】** R52; R714.2; R81

**Clinical characteristics and maternal and infant outcomes of 13 pregnant women with rifampicin resistant and multidrug resistant tuberculosis** Lai Min<sup>1</sup>, Wu Guihui<sup>2</sup>, Chen Hongde<sup>1</sup>, Cheng Yao<sup>1</sup>, Luo Haixia<sup>1</sup>, He Kejing<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Department I of Critical Care Medicine, Public Health Clinical Medical Center of Chengdu, Chengdu 610061, China;

<sup>2</sup>Department IV of Tuberculosis, Public Health Clinical Medical Center of Chengdu, Chengdu 610061, China;

<sup>3</sup>Obstetrics and Gynecology, Public Health Clinical Medical Center of Chengdu, Chengdu 610061, China

Corresponding author: Lai Min, Email: 602044851@qq.com

**【Abstract】** **Objective:** To investigate the clinical feature, treatment and outcome of rifampicin-resistant and multidrug-resistant tuberculosis (RR/MDR-TB) pregnant women. **Methods:** The clinical data of 13 pregnant women with drug-resistant tuberculosis (DR-TB) admitted to Public Health Clinical Center of Chengdu from January 2017 to April 2022 were retrospectively analyzed, and the clinical characteristics, treatment and outcome of the maternal and infant patients were descriptively analyzed. **Results:** A total of 13 pregnant women with RR/MDR-TB were enrolled in this study. Fever (53.8%, 7/13), cough (84.6%, 11/13) and expectoration (53.8%, 7/13) were the main clinical symptoms. Until November 2022, 11 patients survived (84.6%) and 2 patients died (15.4%), 9 patients (69.2%, 9/13) cured, 2 patients (15.4%, 2/13) were still in treatment (1 relapse after 1 year drug withdrawal). Seven patients (53.8%) had 9 adverse effects during the treatment, including liver dysfunction (30.8%, 4/13), myelosuppression (15.4%, 2/13), nausea and vomiting (7.7%, 1/13), blurred vision (7.7%, 1/13) and rash (7.7%, 1/13). Eight cases (61.5%, 8/13) had abortion or induced labor. Five cases (38.5%, 5/13) delivered, including 1 case of natural labor, 4 cases of cesarean section. Among the 5 newborns, 3 premature delivery, 2 low birth weight, all of whom with no birth defects or congenital



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:10.19982/j.issn.1000-6621.20220506

基金项目: 成都市卫生健康委员会课题(2022101); 成都市科学

技术局-成都市技术创新研发项目(2022-YF05-02139-SN)

作者单位: <sup>1</sup> 成都市公共卫生临床医疗中心重症医学一科, 成都 610061; <sup>2</sup> 成都市公共卫生临床医疗中心结核四科, 成都 610061;

<sup>3</sup> 成都市公共卫生临床医疗中心妇产科, 成都 610061

通信作者: 赖敏, Email: 602044851@qq.com

tuberculosis. During the 5 to 66 months follow-up, all the infants survived, with one's height and weight two standards lower than contemporary, 1 had language retardation, and the other 3 were normal. **Conclusion:** The pregnant women with RR/MDR-TB had no specific clinical manifestation. Most of them had favourable outcomes after effective anti-tuberculosis treatment. Most induced labor in early and middle pregnancy. There was no serious adverse outcomes in infants except partial growth restriction.

**【Key words】** Pregnancy; Tuberculosis, multidrug-resistant; Infant; Treatment outcome

**【Fund program】** Subject of Chengdu Municipal Health Commission (2022101); Chengdu Municipal Bureau of Science and Technology-Chengdu Technological Innovation Research and Development Project (2022-YF05-02139-SN)

世界卫生组织 2022 年发布的全球结核病报告指出,2019 年全球范围内利福平耐药/耐多药结核病(rifampicin resistant/multidrug-resistant tuberculosis, RR/MDR-TB)患者的治疗成功率为 60%<sup>[1]</sup>。妊娠合并结核病因群体的特殊性,容易被误诊和漏诊,发现时病情多已加重,出现明显的临床症状。妊娠合并耐药结核病可出现妊娠不良结局,包括孕产妇死亡、胎儿流产、死产、早产等。目前,妊娠合并耐药结核病的临床数据有限,笔者整理了近年成都市公共卫生临床医疗中心妊娠合并 RR/MDR-TB 患者的临床情况及母婴治疗结局,以及近年妊娠合并结核病的治疗进展,以期对妊娠合并 RR/MDR-TB 患者孕期及产后的治疗管理提供参考意见。

## 资料和方法

### 一、研究对象

收集成都市公共卫生临床医疗中心 2017 年 1 月至 2022 年 4 月期间收治的妊娠合并结核病患者,共计 198 例。其中,根据病原学检查结果确诊为 RR/MDR-TB,且进行规律服药及随访,获得完整资料的患者共计 13 例,作为研究对象。所有患者均签署知情同意书。

### 二、纳入和排除标准

1. 诊断标准: RR/MDR-TB 诊断参照《WS 288—2017 肺结核诊断》<sup>[2]</sup>。结核病分类参照《WS 196—2017 结核病分类》<sup>[3]</sup>。耐药类型参照世界卫生组织及我国对耐药结核病的分类<sup>[4-5]</sup>,包括 RR-TB、MDR-TB、准广泛耐药结核病(pre-XDR-TB)。结核病分类按部位分为肺结核及肺外结核。

2. 纳入和排除标准:诊断为结核病时患者处于妊娠状态(包括自然妊娠及人工妊娠),同时在诊断结核病时或治疗过程中诊断为 RR/MDR-TB 患者

予以纳入;敏感结核病及单耐药结核病、多耐药结核病患者,以及未规律服药、未定期随访者予以排除。

3. 相关定义:(1)妊娠时期:早期妊娠为妊娠 12 周末以前,中期妊娠为妊娠第 13~27 周末,晚期妊娠为第 28 周至分娩之前。(2)治疗结局:治愈为完成疗程且无治疗失败的证据,强化期结束后连续 3 次或以上痰分枝杆菌培养阴性,每次间隔至少 30 d;完成治疗为患者完成疗程后无治疗失败的证据,但缺乏连续 3 次痰结核分枝杆菌培养阴性的结果;失败为需要终止治疗或永久性更改治疗方案(更换 $\geq 3$ 种药物);病亡为患者在治疗过程中出现任何原因导致的死亡;治疗成功包括治愈和完成治疗。

### 三、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“ $\bar{x} \pm s$ ”描述,呈偏态分布时以“ $M(Q_1, Q_3)$ ”描述;计数资料以“例数”和“百分率/构成比(%)”描述。

## 结 果

### 一、患者基本特征

13 例妊娠合并 RR/MDR-TB 患者的平均年龄为(27.8 $\pm$ 3.8)岁,来自农村者 9 例,卡介苗接种者 10 例,有结核病患者接触史及既往结核病病史者分别占 30.8%(4/13)和 38.5%(5/13)。既往有结核病病史的 5 例患者中,3 例治愈,1 例完成治疗,孕前结核病均无复发依据,1 例检查后确诊为 RR-TB,但拒绝采取二线方案治疗,妊娠时结核病仍处于活动状态。13 例患者人口学特征见表 1。

二、妊娠合并 RR/MDR-TB 患者治疗情况及母婴结局

1. 临床特征:13 例患者平均妊娠时间为 131.0(61.3,203.3) d,早期妊娠者 5 例,中期妊娠者 5 例,

表 1 13 例妊娠合并 RR/MDR-TB 患者人口学特征

人口学特征	例数	构成比(%)
居住地		
城镇	4	30.8
农村	9	69.2
民族		
汉族	7	53.8
藏族	5	38.5
彝族	1	7.7
文化程度		
初中及以下	8	61.5
初中以上	5	38.5
婚姻情况		
已婚(离异/丧偶)	11	84.6
未婚	2	15.4
吸烟史		
有	1	7.7
无	12	92.3
饮酒史		
有	2	15.4
无	11	84.6
结核病患者接触史		
有	4	30.8
无	9	69.2
卡介苗接种史		
有	10	76.9
无	3	23.1
结核病治疗史		
有	5	38.5
无	8	61.5
妊娠方式		
自然受孕	12	92.3
人工受孕	1	7.7
妊娠胎数		
单胎	12	92.3
多胎	1	7.7

晚期妊娠者 3 例,均无基础疾病。所有患者均存在继发性肺结核,3 例(23.1%)同时合并血行播散性肺结核,10 例(76.9%)患者存在肺外结核,结核性胸膜炎 5 例(38.5%),腹腔结核 5 例(38.5%),淋巴结核 4 例(30.8%),结核性脑膜炎 1 例(7.7%),同一例患者同时患  $\geq 3$  种类型结核病者 5 例

(38.5%)。13 例患者中,RR-TB 患者 4 例(30.8%),MDR-TB 患者 7 例(53.8%),pre-XDR-TB 患者 2 例(15.4%)。患者以发热(53.8%,7/13)、咳嗽(84.6%,11/13)、咳痰(53.8%,7/13)为主要临床表现,部分患者出现咯血(15.4%,2/13)、胸痛(23.1%,3/13)、气促(23.1%,3/13)、呕吐(23.1%,3/13)、头痛(15.4%,2/13)、行为异常(7.7%,1/13)等表现,见表 2。

2. 母亲结局:截止到 2022 年 11 月,13 例患者中治疗成功者 9 例(69.2%),2 例尚在治疗过程中(15.4%),2 例病亡(15.4%)。在治疗期间,7 例(53.8%)患者发生了 9 次不良反应,分别为肝功能损伤(30.8%,4/13)、骨髓抑制(15.4%,2/13)、恶心呕吐(7.7%,1/13)、视物模糊(7.7%,1/13)、皮疹(7.7%,1/13),见表 2。

3. 胎儿结局:13 例患者共怀孕 14 名胎儿,其中流产或引产者为 8 例(61.5%,其中 1 例为人工胚胎、双胎妊娠),5 名胎儿顺利生产并存活(顺产 1 名,剖宫产 4 名)。5 名新生儿中,3 名为早产,2 名出生时体质量低于正常新生儿,均无出生缺陷及先天性结核病。随访 5~66 个月,5 名幼儿智力发育正常,1 名身高和体质量为同龄人-2 级标准,1 名幼儿语言发育迟缓,随访至 36 个月时语言发育正常,其余 3 名均正常生长发育,见表 2。

## 讨 论

妊娠期间,由于患者体内激素水平及免疫功能的改变,抵抗力下降,妊娠患者结核分枝杆菌感染率较普通患者增加。妊娠合并结核病患者占妊娠患者的 2%~7%<sup>[6]</sup>,目前尚无妊娠合并耐药结核病的确切发病率数据。我院 2017 年 1 月至 2022 年 4 月收治的妊娠合并结核病患者共 198 例,其中 RR/MDR-TB 患者共 13 例,约占 6.6%,由于孕期妇女药物选择受限,孕期妇女合并耐药结核病的研究数据有限。南非一项对 108 例 MDR-TB 孕期妇女进行的对照研究指出,孕期妇女使用贝达喹啉治疗方案的疗效略高于不含贝达喹啉治疗方案(71%和 62%, $P=0.349$ )<sup>[7]</sup>。Alene 等<sup>[8]</sup>一项共计包含 275 例 MDR-TB 孕期患者的 Meta 分析指出,该类患者

表 2 13 例妊娠期合并利福平耐药/耐多药结核病患者临床特征及治疗情况

病例编号	孕周 <sup>a</sup>	症状出现到就诊时间 <sup>(d)</sup>	临床表现	既往结核病诊疗史	结核病类型	影像学特征	病原学情况			耐药情况	抗结核治疗方案	随访(月)	不良反应	母亲结局	妊娠结局	胎儿结局
							Gene-Xpert <sup>b</sup>	RNA <sup>c</sup>	DNA <sup>d</sup>							
例 1	14	15	发热、乏力、气促、胸痛、咳嗽	无	继发性肺结核、血行播散性肺结核、结核性胸膜炎 (MDR-TB)	双肺粟粒样结节影、斑片影,部分肺实变	阴性	阴性	阴性	H, R	以 H-R-Lfx-Z-E 方案治疗 7 d, 以 Lzd-Lfx-Clz-Cs-Am 方案治疗 15 d	0	肝功能损伤、骨髓抑制	病亡	自然流产	-
例 2	27	90	胸痛	8 年前患胸壁结核, 以 5HRt <sub>0</sub> -Lfx-E/6Mlx-Cs-Z-Pto-Cm/18Mlx-Cs-Z-Pto 方案治疗, 完成治疗	继发性肺结核、胸腔结核 (MDR-TB)	右肺中下叶斑点、斑片影, 索条影、结节影	阴性	阴性	阳性	H, R	产前以 3Cs-Z-E-PAS 方案治疗, 产后以 6Mlx-Cs-Z-E-Pto-Am/15Mlx-Cs-Pto-E-Z 方案治疗	66	恶心、呕吐	完成治疗	足月顺产	出生体质量正常, 语言发育迟缓, 随访 36 个月正常
例 3	7	30	发热、咳嗽	无	继发性肺结核、结核性胸膜炎、淋巴管炎、淋巴结结核 (RR-TB)	双肺斑片影, 索条影, 内有空洞, 胸腔积液	阳性	阴性	阴性	R	2H-R-E-Z/5Lfx-Cs-Pto-Am-PAS/19Lfx-Clz-Cs	51	皮疹、肝功能损伤	完成治疗	人工流产	-
例 4	6	30	发热、咳嗽、咳痰	无	继发性肺结核、血行播散性肺结核 (RR-TB)	双肺弥漫粟粒样结节影, 斑片、斑片及索条影	阳性	阴性	阴性	R	在当地以 3H-R-E-Z/5H-R 方案治疗, 治疗 6.5 个月妊娠, 至我院调整为 4Mlx-Cs-Pto-Z-Am/2Lzd-Lfx-Clz-Cs-Am/4Lzd-Lfx-Clz-Cs/10Lfx-Clz-Cs 方案治疗	48	肝功能损伤	完成治疗	人工流产	-
例 5	27 <sup>+3</sup>	9	畏寒、寒颤、发热、咳嗽、胸痛	无	继发性肺结核、腹腔结核 (MDR-TB)	右肺上叶尖段局部可见弥散树芽状、少许斑片状、条索状影	阴性	阴性	阳性	H, R, Rft, Sm	产前以 1.5H-R-Z/1Lzd-Cs-Z 方案治疗; 产后以 1Lzd-Lfx-Cs-Z-Am/5Lfx-Clz-Cs-Z-Am/18Lfx-Clz-Cs-Z 方案治疗	45	视物模糊	治愈	足月剖宫产	出生体质量正常, 出生后发育正常
例 6	26	50	咳嗽、咳痰、咯血	5 年前患继发性肺结核, 以 6H-R-E-Z 方案治疗, 治愈	继发性肺结核、淋巴管炎 (MDR-TB)	双肺散在斑片、索条影, 小空洞	阳性	阴性	阳性	H, R, Rft, E, Sm	以 6Lfx-Cs-Z-Pto-Am/18Lfx-Cs-Z-Pto 方案治疗, 用药第 23 个月时怀孕	39	无	治愈	人工流产	-
例 7	11 <sup>+1</sup>	40	头痛、呕吐、咳嗽、咳痰	无	继发性肺结核、腹腔结核 (RR-TB)	左肺上叶尖后段实变影, 余双肺散在斑片影	阳性	阴性	阴性	R	1H-R-E-Z/6Lzd-Lfx-Clz-Z-Cs-Am/14Lzd-Lfx-Clz-Cs	31	肝功能损伤	完成治疗	人工流产	-
例 8	18 <sup>+5</sup>	20	发热、消瘦、咳嗽、咳痰	8 年前患继发性肺结核, 以 9H-R-E-Z 方案治疗, 治愈	继发性肺结核、结核性胸膜炎及心包炎、淋巴管炎、淋巴结结核 (pre-XDR-TB)	右肺上叶部分损毁, 余双肺见多发斑点、结节及片状实变影, 胸腔、心包腔积液	阴性	阴性	阳性	H, R, Lfx, Mlx	6Lzd-Clz-Cs-Pto-Am/18Lzd-Clz-Cs-Pto	26	无	治愈	人工流产	-

续表 2

病例编号	孕周 <sup>a</sup>	临床症状	既往结核病诊疗史	结核病类型	影像学特征	病原学情况			耐药情况	抗结核治疗方案	随访(月)	不良反应	母亲结局	妊娠结局	胎儿结局
						GeneXpert <sup>b</sup>	RNA <sup>c</sup>	DNA <sup>d</sup>							
例 9	8	33 <sup>+</sup> 6 咳嗽、咳痰、胸闷	3 年前患继发性肺结核, 以 6R-Z-E/6Lfx-Cs-ZE-Pro-Am/6Lfx-Cs-ZE-Pro 方案治疗, 治愈	继发性肺结核、结核性胸膜炎及心包炎、淋巴结核 (pre-XDR-TB)	双肺散在斑点、斑片影及索条影, 左肺实变, 空洞, 少量胸腔积液, 淋巴结增大	阳性	阴性	阴性	H, R, Rlt, Lfx, Mfx, E, Sm	6Bdq-Lzd-Cfz-Cs-Pro-Am/12Lzd-Cfz-Cs-Pro	25	无	停药 1 年复发, 治愈	人工流产	-
例 10	33 <sup>+</sup> 6	咳嗽、咳痰、咯血	无	继发性肺结核 (MDR-TB)	左肺可见斑点、结节、斑片、索条、空洞影	阳性	阳性	阳性	H, R, Rlt, E	产前在当地以 HR-Z 方案治疗 2 d, 确定耐药后以 Lzd-Lfx-Cfz-Cs-Z 方案治疗 7 d, 转入我院以 Lzd-Cs-Z-PAS 方案治疗 21 d, 因贫血, 停用 Lzd, 产后以 23Lfx-Cfz-Cs-Z PAS 方案治疗	24	骨髓抑制	治愈	早产、剖宫产	出生时体重正常, 生长发育正常
例 11	9	45 消瘦、咳嗽、胸闷、气促	无	继发性肺结核、结核性胸膜炎、腹腔结核 (MDR-TB)	双肺可见结节、斑片影, 内见空洞, 胸膜增厚	阳性	阳性	阳性	H, R, Rlt	14 个月前以 2HR-E-Z/7HR 方案治疗, 治疗 2.5 个月确定耐药, 患者拒绝更换方案, 停药 1 个月改为 Lzd-Lfx-Cfz-Cs-Pro-Am 方案治疗	14	无	治疗中, 已治疗 4 个月	人工流产	-
例 12	36	60 发热、消瘦、呕吐、咳嗽、痰、气促	3 年前患继发性肺结核, 此次痰检 R 耐药, 拒绝二线方案治疗, 在当地以 3HRlt <sub>2</sub> -Lfx-Am-E/15H-Rlt <sub>2</sub> -E 方案治疗, 症状缓解	继发性肺结核、腹腔结核 (MDR-TB)	双肺散在斑片影、索条影, 内见空洞, 右上中叶实变影	阴性	阴性	阳性	H, R, E, Pa	产后以 6Lzd-Lfx-Cfz-Cs-Pro-Am/12~18Lzd-Lfx-Cfz-Cs-Pro 方案治疗	9	无	停药 1 年症状加重, 已治疗 6 个月	早产、剖宫产	出生时体重低, 随访身高和体重质量为同龄儿-2 级标准
例 13	34 <sup>+</sup> 6	20 发热、头痛、呕吐、乏力、消瘦、行为异常	无	继发性肺结核、血行播散性肺结核、结核性脑膜炎、腹腔结核 (RR-TB)	双肺粟粒样小结节影, 有少许斑片影	阳性	阴性	阳性	R, Rlt, Am, Cm	产前(共 14 d)以 HR-E-Z 方案治疗 7 d, 通过分子诊断查见耐药后以 HR-Lfx-Cs-ZE 治疗 7 d, 产后以 21Lzd-Lfx-Cfz-Cs-Z-Pro 方案治疗	5	无	病亡	早产、剖宫产	出生时体重低, 随访 5 个月生长发育正常

注<sup>a</sup>: + 前的数值代表孕周, + 后的数值代表超出孕周的天数; <sup>b</sup>: GeneXpert; GeneXpert MTB/RIF; <sup>c</sup>: RNA; 结核分枝杆菌 DNA; <sup>d</sup>: DNA; 结核分枝杆菌快速培养 (BACTEC MGIT 960); <sup>e</sup>: 为纤维支气管镜冲洗液标本; 病例 1 为人工胚胎, 双胎妊娠; H: 异烟肼; R: 利福平; Rlt: 利福喷丁; E: 乙胺丁醇; Z: 吡嗪酰胺; Sm: 链霉素; Am: 阿米卡星; Cm: 卷曲霉素; Lfx: 左氧氟沙星; Mfx: 莫西沙星; Bdq: 贝达喹啉; Lzd: 利奈唑胺; Cfz: 氯法齐明; Cs: 环丝氨酸; Pro: 丙硫异烟胺; Pa: 对氨基水杨酸钠; PAS: 对氨基水杨酸钠; MDR-TB: 耐药肺结核病; RR-TB: 利福平耐药肺结核病; pre-XDR-TB: 准广泛耐药肺结核病

的治疗成功率为 72.5%，病亡率为 6.8%，婴儿的早产率为 9.5%，流产率为 6.0%，婴儿低出生体质量比例为 3.9%，死胎发生率为 1.9%。超过 50% 的患者发生过至少 1 次不良反应，主要为肝功能损伤。

我院 13 例患者治疗成功率为 69.2%，有 7 例 (53.8%) 在治疗期间出现过抗结核药物不良反应，主要的不良反应为肝功能损伤 (30.8%)，与 Alene 等<sup>[8]</sup>报道的不良反应发生率相当。治疗成功的 9 例患者中有 6 例进行了人工流产手术，其中 5 例早期流产，1 例中期引产；2 例晚期妊娠患者，1 例中期妊娠时为胸壁结核且肺部病灶局限，妊娠状态和耐药结核病治疗重叠时间相对较短，在制定个体化治疗方案后，产后及时加强抗结核治疗，在整个治疗过程中无严重不良反应发生，因此，患者依从性好、规律服药和定期随访，是治疗成功的重要因素。尚在治疗过程中的 2 例患者均在患病期间找到耐药结核病的证据，患者前期拒绝使用耐药方案治疗，耽误了治疗时间，延误了病情，需在后续的治疗过程中进一步评估治疗效果。病亡的 2 例患者中，1 例为人工胚胎移植后出现血行播散性肺结核、继发性肺结核同时合并重症肺炎、急性呼吸窘迫综合征，患者入院时处于有创机械通气状态，多脏器功能障碍，病情严重，积极治疗仍未避免病亡。另 1 例患者合并耐药结核性脑膜炎、血行播散性肺结核，治疗 1 周时一次痰分子药物敏感性试验提示对利福平耐药，加用左氧氟沙星及环丝氨酸加强抗结核治疗，治疗 2 周脑脊液分子药物敏感性试验提示对利福平耐药，予以剖宫产，随后调整为耐药结核病治疗方案，加强抗结核治疗，但治疗效果不理想，治疗 2 个月患者病亡。2 例病亡患者均为重症结核病，第 2 例患者第一次检查显示分子药物敏感性试验耐药时是否考虑行剖宫产、调整为耐药结核病治疗方案是值得探讨的问题。笔者认为，重症结核病尤其是合并结核性脑膜炎，应更为积极调整治疗方案，避免病情加重。13 例患者中，人工流产 7 例，自然流产 1 例，流产率达 61.5%，流产率明显高于 Alene 等<sup>[8]</sup>和全淑燕等<sup>[9]</sup>Meta 分析报道的流产率 (5%~14%)，与我国国情有关，我国引产允许的妊娠时间为 28 周以内，较国外大于 13 周需要特定条件下方可引产的时间

范围更长；此外，可较安全用于妊娠期的抗结核核心药物有限，A 组药物贝达喹啉及氟喹诺酮类药物适应证将妊娠患者排除在外，早年利奈唑胺价格昂贵，需要维持妊娠者组成有效方案困难；再者，医务人员、孕产妇及其家属出于对治疗风险、患者获益程度等方面的考虑，妊娠患者多选择强有力的抗结核药物治疗，以及采取引产手术。本研究 13 例患者中，选药原则虽然遵从抗结核药物 A、B、C 分组顺序进行，但因为核心药物利奈唑胺早年的价格昂贵，贝达喹啉引入初期可及性较低，妊娠期内存在禁忌药物等因素，我院治疗的 13 例患者均采用长程个体化方案进行治疗，在整个病程中共 11 例患者使用过注射剂。13 例患者的 5 名婴儿顺利出生，出生婴儿均无重大缺陷或先天性结核病等，3 例正常生长发育，1 例生长发育迟缓，1 例语言发育迟缓，随访至 36 个月时正常，孕期使用左氧氟沙星的 2 例患者分别随访 5 个月及 24 个月，均未出现畸形和关节肿痛等情况，总体结局良好。回顾顺利生产的 5 例患者，均为中晚期妊娠，均采用个体化抗结核治疗方案，无严重不良反应发生，生产后及时加强了抗结核治疗，保障后续治疗的顺利进行。

由于妊娠合并耐药结核病临床表现缺乏特异性，尤其是患者无明显呼吸道症状时易被忽视，出现纳差、恶心、呕吐症状及乏力等，易被误认为妊娠反应，患者自身重视程度不够，易导致就诊延迟；同时，由于担心影像学辐射对胎儿的影响，未能及时完善影像学检查；再者，妇产科医生对于妊娠合并结核病的敏感性不够，由于缺乏相应认识等因素，易导致妊娠合并结核病的诊断和治疗延迟。妊娠者如发热、乏力、消瘦、咳嗽、气促等症状持续时，应警惕结核病的可能，尤其是既往存在结核病病史者，需高度警惕耐药结核病的可能。检查方面可行痰结核分枝杆菌 DNA、GeneXpert MTB/RIF、痰分枝杆菌快速培养及药物敏感性试验、宏基因检测等。关于影像学检查，既往建议在妊娠患者 3~5 个月时可在腰腹部防护下摄 X 线片，2016 年美国妇产科医师协会关于《妊娠期和哺乳期诊断成像指南》中指出：超声检查和磁共振成像与风险无关，是怀孕患者首选的成像技术，适用于肺外结核的诊断；X 线和 CT 采用的辐

射剂量远低于引起胎儿伤害的照射剂量,当患者需该项技术协助诊断及治疗时应考虑该项检查手段<sup>[10]</sup>。

耐药结核病的治疗是世界面临的难题之一。既往观点认为,妊娠合并结核病采取分时段进行,通过多年的实践经验和不断完善的循证医学证实,分时段治疗措施已不适用,现主张妊娠合并结核病患者均应早期开始治疗,拖延可增加母婴预后不良结局<sup>[11]</sup>。目前,尚未确定妊娠合并耐药结核病的最佳标准化治疗方案,对于妊娠女性采取长期、个体化耐药多药治疗方案,对结核病患者早期启动治疗,对孕期妇女及胎儿均能获益<sup>[11]</sup>。抗结核药物根据美国食品和药品监督管理局分类 B 级的有贝达喹啉、乙胺丁醇,除氨基糖苷类为 D 级外,其余药物均为 C 级。结合相关指南及近年研究数据,笔者对于该类患者的个体化治疗方案有如下建议:拟终止妊娠的患者选药与一般耐药结核病患者一致;拟继续妊娠者维持妊娠期间选用对胎儿影响小的药物进行抗结核治疗,尽可能保证妊娠期间有 3~4 种有效药物治疗,结束妊娠后应立即加强抗结核治疗。选药的原则仍按照世界卫生组织及我国的耐药结核病指南推荐意见,即根据抗结核药物 A、B、C 分组顺序选药,但不能选用有禁忌的药物,方案采取个体化的形式<sup>[5, 11-14]</sup>。虽然缺乏贝达喹啉在我国孕期妇女中使用的数据,但国外妊娠合并耐药结核病患者使用贝达喹啉的结局显示,新生儿仅出生时体质量低于其他新生儿,且出生后生长状况无明显差异,以及无其他明显不良结局发生<sup>[7]</sup>。2022 年《世界卫生组织结核病综合指南模块 4:耐药结核病治疗》对于贝达喹啉在孕期使用研究的建议有助于我们在妊娠合并耐药结核病时将贝达喹啉作为选择<sup>[14]</sup>。妊娠合并耐药结核病现可选用的药物有贝达喹啉、利奈唑胺、环丝氨酸、乙胺丁醇、吡嗪酰胺、对氨基水杨酸、美罗培南及亚胺培南/西司他丁、阿莫西林克拉维酸钾等<sup>[5, 11-16]</sup>。氟喹诺酮类药物影响软骨的发育,但未对孕期妇女进行充分严格的对照研究。我国目前亦尚未有指南或共识明确提及可常规使用氟喹诺酮类药物用于妊娠合并耐药结核病的治疗,但早年孕期使用氟喹诺酮类药物的病例报道显示,200 例孕期

妇女孕前 3 个月使用氟喹诺酮类药物,婴儿出生未见骨骼及肌肉异常<sup>[17]</sup>。另外,2014 年有一篇涉及 10 余项研究共计超过 4000 例患者的综述,对氟喹诺酮类药物在孕期安全性的研究显示,氟喹诺酮类药物与重大畸形和不良妊娠结局风险增加无关,活产新生儿畸形的发生率与一般人群的发生率相当,但研究中的氟喹诺酮类药物使用时间短(约 7 d)<sup>[18]</sup>。因此,我国妊娠合并耐药结核病患者治疗在不能组成有效方案时,氟喹诺酮类药物是否可以考虑使用是值得探讨的问题。

引产时机的考虑也是值得讨论的问题。既往对于妊娠合并耐药结核病患者,为保证母亲的安全性及治疗的有效性,早中期妊娠多采取引产方式,给家庭及妊娠妇女带来身心打击。随着治疗观念发生变化,可选择的药物较前增加,目前妊娠合并耐药结核病继续妊娠的概率越来越高,作为医务人员应总结更多的经验,就终止妊娠的适应证及时机作进一步探讨,此治疗理念在此前的报道中也曾被呼吁<sup>[11, 19]</sup>。笔者认为,病情较轻、无严重合并症时,可在有效抗结核治疗前提下密切监测、继续妊娠,如合并基础疾病(糖尿病或艾滋病等),当基础疾病稳定时,可在积极治疗及密切监测下继续妊娠亦可避免引产。外科手术治疗在必要时可以介入,本研究中有 1 例患者肺部毁损,痰菌阴转的可能性小,外科行手术切除后恢复良好,故外科介入可以进一步改善毁损肺的治疗效果。因不孕采用体外受精-胚胎移植术的女性,由于妊娠期间糖皮质激素等药物的使用可能诱发体内处于潜伏状态的结核分枝杆菌大量生长,导致处于稳定期的结核病发展为活动性结核病,建议欲采取体外受精-胚胎移植术的女性术前行结核病的筛查,术后也应加强对活动性结核病的监测。

综上所述,医护人员及患者应高度重视结核病的症状,积极完善检查,重视影像学及病原学检查,早诊断,尽早启动抗结核治疗,妊娠期内尽可能组成安全有效的抗结核治疗方案,生产后及时加强抗结核治疗,以降低流产率及病亡率。妇产科、外科、结核科、影像科等多学科的协作,有助于改善这类患者的治疗结局。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献** 赖敏: 酝酿和设计实验、实施研究、采集分析数据、撰写文章; 吴桂辉和陈洪德: 分析数据、对文章内容进行审阅; 程耀: 采集数据、统计分析; 罗海霞: 采集数据; 何克静: 对文章撰写进行指导

### 参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization, 2022.
- [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] World Health Organization. Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization, 2021.
- [5] 中华医学会结核病学分会. 中国耐多药和利福平耐药结核病治疗专家共识(2019年版). 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(10): 733-749. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.10.006.
- [6] 唐神结, 高文. 临床结核病学. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2019.
- [7] Loveday M, Hughes J, Sunkari B, et al. Maternal and Infant Outcomes Among Pregnant Women Treated for Multidrug/Rifampicin-Resistant Tuberculosis in South Africa. Clin Infect Dis, 2021, 72(7): 1158-1168. doi:10.1093/cid/ciaa189.
- [8] Alene KA, Murray MB, van de Water BJ, et al. Treatment Outcomes Among Pregnant Patients With Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open, 2022, 5(6): e2216527. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.16527.
- [9] 全淑燕, 许汝福, 应德美, 等. 耐药结核病治疗药物对妊娠期妇女及胎儿不良影响的 Meta 分析. 中国药房, 2022, 33(4): 497-502. doi:10.6039/j.issn.1001-0408.2022.04.19.
- [10] American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 656: Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactation. Obstet Gynecol, 2016, 127(2): e75-80. doi:10.1097/AOG.0000000000001316.
- [11] 陈燕琴, 高微微. 妊娠合并结核病的治疗进展. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(5): 413-416. doi:10.3760/cma.j.cn112147-20210219-00110.
- [12] World Health Organization. Papid communication: Key changes to treatment of multidrug-and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). Geneva: World Health Organization, 2018.
- [13] World Health Organization. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, Module 4: Treatment-Drug-Resistant Tuberculosis Treatment. Geneva: World Health Organization, 2020.
- [14] World Health Organization. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, Module 4: Treatment-Drug-Resistant Tuberculosis Treatment. Geneva: World Health Organization, 2022.
- [15] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2019年简版). 中国防痨杂志, 2019, 41(10): 1025-1072. doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2019.10.001.
- [16] 中华医学会结核病学分会. 抗结核新药贝达喹啉临床应用专家共识(2020年更新版). 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(2): 81-87. doi:10.3760/cma.j.cn112147-20200714-00805.
- [17] Loebstein R, Addis A, Ho E, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. Antimicrob Agents Chemother, 1998, 42(6): 1136-1139. doi:10.1128/AAC.42.6.1336.
- [18] Yefet E, Salim R, Chazan B, et al. The safety of quinolones in pregnancy. Obstet Gynecol Surv, 2014, 69(11): 681-694. doi:10.1097/OGX.0000000000000122.
- [19] 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.

(收稿日期:2023-01-17;网络出版日期:2023-03-02)

(本文编辑:郭萌)