

· 病例报告 ·

胎龄小于32周早产儿先天性结核病一例及文献复习

余晓静 梁燕勇 阮敏仪 张兰

【摘要】目的 提高临床对胎龄小于32周早产儿先天性结核病的认知,以提高该病的早期诊断和治疗水平。**方法** 回顾性分析东莞市妇幼保健院2023年10月收治的1例27⁺2周超早产儿先天性结核病的临床资料以及诊疗经过。以“先天性结核”为关键词检索万方医学、中国知网以及PubMed数据库1976年1月至2024年12月已发表的相关病例文献,对胎龄小于32周早产儿临床资料进行总结分析。**结果** 患儿,男婴,27⁺2周超早产儿,出生后第6天开始反复呼吸暂停、间断发热,经多种抗菌药物治疗无效。生后30 d确诊为先天性结核病,予异烟肼(15 mg·kg⁻¹·d⁻¹)、利福平(15 mg·kg⁻¹·d⁻¹)和吡嗪酰胺(40 mg·kg⁻¹·d⁻¹)抗结核治疗后治愈出院,抗结核疗程6个月。检阅既往文献加之本病例,共纳入胎龄小于32周早产儿先天性结核病病例23例,其中男婴12例,女婴11例;82.6%(19/23)先天性结核病患儿为试管婴儿;死亡病例7例,病死率为30.4%。15.8%(3/19)患儿母亲产前发现结核分枝杆菌(MTB)感染,79%(15/19)患儿母亲产前未发现MTB感染,但产后确诊结核病,5.3%(1/19)患儿母亲产前及产后均未发现MTB感染。胎龄小于32周先天性结核病患儿确诊时间多为出生后1个月左右,常见症状包括呼吸窘迫(11/23、47.8%)、呼吸暂停(10/23、43.5%)、发热(9/23、39.1%)、反应差(3/23、13%)和心动过缓(3/23、13%)等。**结论** 胎龄小于32周早产儿先天性结核病病死率高,以试管婴儿常见。临床症状多表现为呼吸窘迫、呼吸暂停、发热、反应差和心动过缓等,若患儿母亲产前或产后确诊结核病,患儿出现上述症状,应尽早对患儿完善结核病相关病原学检查,以早期诊断及抗结核治疗。

【关键词】 先天性肺结核;超早产儿;极早产儿;超低出生体重儿;文献复习

A case of congenital tuberculosis in preterm infants with gestational age less than 32 weeks and literatures review Yu Xiaojing, Liang Yanyong, Ruan Minyi, Zhang Lan. Department of Neonatology, Dongguan Maternal and Child Health Care Hospital, Dongguan 524000, China

Corresponding author: Zhang Lan, Email: cutezl@163.com

【Abstract】Objective To improve the clinical cognition of congenital tuberculosis in preterm infants with gestational age less than 32 weeks, and to improve the early diagnosis and treatment of the disease. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data, diagnosis and treatment of a 27⁺2 weeks of gestation of premature infant with congenital tuberculosis admitted to Dongguan Maternal and Child Health Care Hospital in October, 2023. A comprehensive search was conducted across Wanfang, CNKI and PubMed databases to identify relevant cases from January, 1976 to December, 2024 through the keyword “congenital tuberculosis”, followed by a summary and analysis of all cases involving preterm infants with a gestational age of less than 32 weeks. **Results** The male infant was born at 27⁺2 weeks of gestation. At the 6th day after birth, the infant occurred recurrent respiratory apnoea and intermittent fever, which did not respond to multiple courses of antibiotic treatment. At the 30th day after birth, a diagnosis of congenital tuberculosis was identified and the infant was subsequently treated with isoniazid (15 mg·kg⁻¹·d⁻¹), rifampicin (15 mg·kg⁻¹·d⁻¹) and pyrazinamide (40 mg·kg⁻¹·d⁻¹), leading to recovery and discharge. The total course of anti-tuberculosis treatment was 6 months. Review of previous literatures and this case, a total of 23 cases of congenital tuberculosis in preterm infants with a gestational age of less than 32 weeks were

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2025.04.008

基金项目: 广东省医学科研基金项目(No. A2024170); 东莞市社会发展科技项目(No. 20231800905282)

作者单位: 523000 东莞市, 东莞市妇幼保健院新生儿科

通信作者: 张兰, Email: cutezl@163.com

identified. Among them, there were 12 male and 11 female infants; 82.6% (19/23) infants with congenital tuberculosis were in vitro fertilization, and 7 infants died, with a mortality rate of 30.4%. There were 15.8% (3/19) mothers of the children were infected with *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) before delivery, 79% (15/19) mothers were not infected with MTB before delivery, but tuberculosis was diagnosed after delivery; and 5.3% (1/19) mothers were not infected with MTB before and after delivery. Children with congenital tuberculosis whose gestational age less than 32 weeks were mostly diagnosed about 1 month after birth. Common symptoms included respiratory distress (11/23, 47.8%), apnea (10/23, 43.5%), fever (9/23, 39.1%), poor response (3/23, 13%) and bradycardia (3/23, 13%). **Conclusions** Premature infants with gestational age less than 32 weeks have a high mortality rate of congenital tuberculosis, which is common in in vitro fertilization infants. The clinical symptoms are mostly respiratory distress, apnea, fever, poor response and bradycardia. If the mother was diagnosed with tuberculosis before or after childbirth and the child had the above symptoms, it is necessary to improve the pathogenic examination related to tuberculosis for early diagnosis and anti-tuberculosis treatment.

【Key words】 Congenital tuberculosis; Ultra premature infant; Extremely premature infant; Ultra low birth weight infant; Literature review

先天性肺结核病情进展迅速，未经治疗病死率极高。由于该病起病隐匿，临床表现和影像学表现不具特异性，易出现漏诊、误诊。近年来，先天性结核病的报道陆续增多，但胎龄小于32周早产儿的病例较少，为提升临床医师对胎龄小于32周早产儿先天性结核病的认知，现对1例成功救治的27⁺2周超早产儿先天性肺结核病例进行报道，并对查阅的相关文献中胎龄小于32周的先天性结核病病例进行回顾性总结和分析。

一、临床资料

患儿，男，27⁺2周早产，出生体重0.9 kg，出生后5 min出现气促，见三凹征，于2023年10月10日收入东莞市妇幼保健院新生儿科。患儿系其母亲第4胎第3产，自然娩出，羊水清，无胎膜早破，胎盘正常，无脐带绕颈，出生后肤色红，哭声可，肌张力好，Apgar评分1 min、5 min和10 min评分均为10分，无窒息抢救史。生后未接种卡介苗。

患儿母亲本次妊娠为自然受孕，孕期规律产检，孕26⁺6周在门诊产检发现宫颈管消失，考虑“晚期先兆流产”入住本院。住院期间有中低热，热峰37.8℃，伴有少许干咳，考虑射线影响未行胸片检查，予对症治疗后症状好转。产后胎盘病理见少许炎性细胞，否认结核病接触史。患儿其他家属均体健。

患儿入院查体：体温36.5℃，心率150次/min，呼吸65次/min，血压50/30 mmHg（1 mmHg = 0.133 kPa），早产儿外貌，神志清、反应可，皮肤无苍白，前囟平软，头颅无畸形，口唇无发绀。颈软、无抵抗，呼吸促，节律规则，见吸气性三凹征。双肺呼吸粗、对称，未闻及干湿性啰音。心音有力，律齐，各瓣膜区未闻及病理性杂音。腹软、不胀，未扪及包块，肠鸣音5次/min，未触及肝脾肿大。四肢肌力、肌张力正常，足跟毛细血管再充盈时间1 s。

二、入院诊断及治疗

1. 诊断标准：超早产儿是指胎龄<28周的早产儿，超低出生体重儿是指出生体重低于1 000 g的新生儿，极早产儿是指胎龄在28周至31⁺6周的早产儿。

2. 诊断：入院初步考虑诊断“超低出生体重儿、新生儿肺透明膜病、超早产儿”。

3. 入院查血常规：白细胞： $11.37 \times 10^9/L$ ，血红蛋白：150 g/L，血小板计数： $251 \times 10^9/L$ ，淋巴细胞占比：25.6%，中性粒细胞占比：59.2%，超敏C-反应蛋白（hyper sensitive C-reactive protein, hs-CRP）：2.78 mg/L。

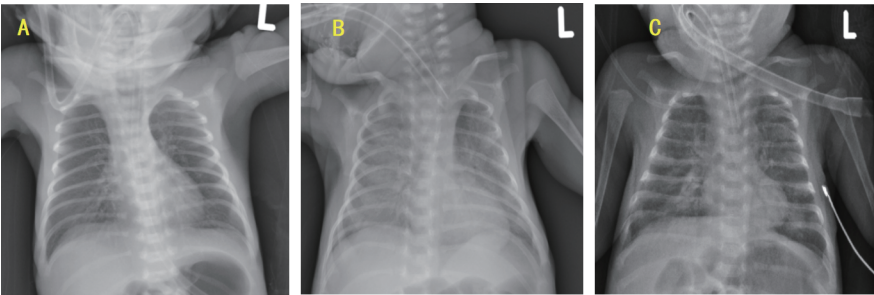
4. 胸部X线提示：双肺野透亮度减低，略呈磨玻璃样改变；肺门影不大，纵隔不宽，心影大小、形态未见异常，两膈面光滑，肋膈角锐利（图1A），考虑I°肺透明膜病。

5. 治疗：入院后予无创正压通气（non invasive positive pressure ventilation, NIPPV）、Mist导管内注入猪肺磷脂注射液（180 mg/次）、静脉营养等对症支持治疗，同时经验性给予氨苄西林（ $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{次}^{-1}$ 、1次/8 h、静脉滴注）联合头孢噻肟钠（ $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{次}^{-1}$ 、1次/8 h、静脉滴注）抗感染治疗5 d。

三、病情变化及处理

患儿出生第6天，在NIPPV通气下出现反复呼吸暂停，血氧饱和度难以维持在90%以上，伴有腹胀、残奶和血便，复查胸部X线提示双肺野透亮度较前减低、病灶较前增多（图1B），腹部X线检查未见明显异常，心脏彩色多普勒超声提示卵圆孔未闭（2.1 mm），上调呼吸机参数症状无好转，改常频呼吸机辅助通气，同时考虑感染未控制，改用哌拉西林舒巴坦（ $75 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{次}^{-1}$ 、1次/8 h、静脉滴注）抗感染治疗7 d。

患儿出生第23天开始间断发热，中低热为主，热



注：A：出生第1天，B：出生第6天，C：出生第33天
图1 患儿肺部X线检查

峰38.4℃，热型不规则，多次复查血常规，白细胞波动于 $10.43 \times 10^9/L \sim 15.85 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞占比波动于0.290~0.499，hs-CRP波动于0.05~6.77 mg/L，多次查血培养阴性。

患儿生后第27天，其母亲在外院确诊为急性播散性肺结核。对患儿进一步排查结核分枝杆菌（*Mycobacterium tuberculosis*, MTB）感染，MTB感染T淋巴细胞斑点试验（T-SPOT. TB）阳性，痰液MTB涂片抗酸杆菌阳性（1+），3~9条/100视野；3次查胃液抗酸染色阴性；痰液利福平耐药实时荧光定量核酸扩增检测技术（Xpert MTB/RIF）检出MTB，未检出利福平耐药基因突变；实时荧光定量PCR检测痰液MTB DNA阳性，痰液多种病原体高通量靶向测序（metagenomic next generation sequencing, mNGS）检出MTB复合群，序列数7 266。腰椎穿刺术脑脊液清亮，穿刺针流出速度为18滴/min，脑脊液生化（蛋白和糖）和常规（脑脊液的颜色、红细胞和白细胞的计数等）检查未见异常，抗酸杆菌涂片（-），墨汁染色（-），脑脊液培养（-）。

患儿出生第30天，先天性结核病诊断明确，即予异烟肼（ $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ）+利福平（ $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ）+吡嗪酰胺（ $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ）联合抗结核治疗，3 d后患儿体温稳定，逐

步下调呼吸机参数，离氧耐受，复查胸片提示病灶逐步吸收（图1C）。期间监测肝肾功能未见异常，查肝胆脾、颅内彩色多普勒超声均未见异常，眼底筛查2期III区视网膜病变。

患儿出生第44天（抗结核治疗14 d）改NIPPV通气，生后第68天（抗结核治疗38 d，纠正胎龄36⁺⁶周）带药异烟肼、利福平和吡嗪酰胺出院，总疗程6个月。

四、随访

患儿出院后在外院感染科门诊随访至1岁半，一般情况好，无发热、咳嗽和呼吸费力等表现，未出现肺外并发症，体质量增长在同胎龄、同性别婴儿10百分位以上，智力发育和运动发育与同龄儿相仿。

五、相关文献复习

以“先天性结核病”为关键词检索万方数据库、知网数据库以及Pubmed数据库，检索出1976年1月至2024年12月已发表的先天性结核病病例，筛选出胎龄小于32周早产儿病例，加本病例报道共有23例，其中极早产儿16例、超早产儿7例，包括双胎儿5对（其中病例22为双胎之小，双胎之大未确诊先天性结核病），男婴12例，女婴11例，受孕母亲19例。对这部分先天性结核病病例进行总结回顾分析，包括患儿母亲妊娠前后MTB感染情况、受孕方式、患儿胎龄以及MTB感染症状、诊疗以及结局等，详见表1。

表1 本病例及文献复习中胎龄小于32周早产儿先天性结核病病例

病例 编号	患儿母亲					患儿							
	产前MTB 感染	产前治疗	产后MTB 感染	受孕 方式	生产 方式	出生 胎龄	性别	结核症状	感染灶	结核检查	确诊时间 （出生后 天数）	抗结核治疗方案	结局
1 ^[1]	无	无	粟粒性肺结 核、胎盘 结核	IVF	顺产	24	男	呼吸窘迫	肺、脑	痰培养、尿培 养阳性	15 d	前2个月异烟肼、利福 平、吡嗪酰胺、乙胺丁 醇，后4个月异烟肼和利 福平	存活
2 ^[2]	9岁确诊结 核病，已 予抗结核 治疗，产 前无症状	无	子宫内膜培 养：耐多 药结核	IVF	顺产	29 ⁺⁶	女	发热、呼吸 窘迫，多种 抗菌药物 无效	肺	肺泡灌洗液培 养、肺活检培 养、胃液培养 阳性	111 d	阿米卡星、利奈唑胺、 左氧氟沙星、环丝氨 酸，5个月氯法齐明替代 阿米卡星，抗结核疗程 18个月	存活

续表1

病例 编号	患儿母亲						患儿						
	产前MTB 感染	产前治疗	产后MTB 感染	受孕 方式	生产 方式	出生 胎龄	性别	结核症状	感染灶	结核检查	确诊时间 (出生后 天数)	抗结核治疗方案	结局
3 ^[3]	无	无	胎盘病检: MTB, 胃 液培养、 PCR阳性	IVF	不明	27	女	呼吸窘迫, 广谱抗菌药 物无效	肺、支 气管	胃液培养、 PCR阳性, 支 气管肉芽肿	≥ 60 d	异烟肼、利福平、吡嗪 酰胺、乙胺丁醇、泼尼 松, 1个月停吡嗪酰胺, 抗结核疗程15个月	存活
4 ^[3]	无	无	胎盘病检: MTB, 胃 液培养、 PCR阳性	IVF	不明	27	女	呼吸窘迫	播散	尸检示播散性 结核	60 d	无	死亡
5 ^[4]	结核性脑 膜炎、肺 结核	异烟肼、 利福平2 d	血清抗结核 MTB抗体 阳性	IVF	剖宫产	30	男	呼吸窘迫	肺	痰液PCR阳性	41 d	异烟肼、利福平, 疗程 不详	死亡
6 ^[4]	无	无	TST、γ干 扰素释放试 验、白带 AFB染色及 培养阳性	IVF	剖宫产	31	女	呼吸窘迫、 发热, 经多 种抗菌药物 治疗无效	肺	肺泡灌洗液 PCR阳性	28 d	异烟肼、利福平、吡嗪 酰胺, 疗程不详	死亡
7 ^[5]	无	无	γ-干扰素释 放试验阳 性, 未发现 感染灶	IVF	剖宫产	28	男	皮肤病变、 淋巴结肿大、呼吸 窘迫	肺、腋 窝淋 巴结	腋窝淋巴结活 检、痰液PCR 和培养阳性	> 42 d	异烟肼、利福平、乙胺 丁醇、吡嗪酰胺、泼尼 松, 1个月停乙胺丁醇, 3个月停吡嗪酰胺, 抗结 核疗程1年	存活
8 ^[6]	无	无	结核性 脑膜炎	IVF	剖宫产	30	男	呼吸暂停、 气促、呼吸 窘迫	肺	痰液、胃液培 养阳性	> 44 d	异烟肼、利福平、吡嗪 酰胺、阿米卡星, 2个 月停吡嗪酰胺、阿米卡 星, 疗程不详	存活
9 ^[6]	无	无	结核性 脑膜炎	IVF	剖宫产	30	女	少许咳嗽、 喂养困难	肺	痰液PCR阳性	> 42 d	异烟肼、利福平、吡嗪 酰胺、链霉素, 2个月停 吡嗪酰胺、链霉素, 疗 程不详	存活
10 ^[7]	无	无	肺结核	IVF	剖宫产	27	男	呼吸窘迫、 喂养困难、 体重不增、 腹水、肝 肿大	肺	痰液、胃液 PCR阳性	21 d	前3个月异烟肼、利福霉 素、吡嗪酰胺、乙胺丁 醇, 后9个月异烟肼、利 福霉素	存活
11 ^[8]	慢性输卵 管炎, 待 排生殖器 结核	无	脊椎结核	IVF	剖宫产	27 ¹⁵	男	呼吸暂停、 心动过缓	肺	痰液DNA阳性	34 d	异烟肼、利福平、吡嗪 酰胺、阿米卡星, 疗程 不详	存活
12 ^[9]	待排结核 感染	无	TST和γ干 扰素释放试 验阳性, 子 宫内膜培 养: 非洲分 枝杆菌	IVF	剖宫产	31	男	呼吸暂停、 心动过缓、 呼吸窘迫、 感染性休克	肺、胸 膜下	痰液、胃液抗 酸染色阳性, 尸检胸膜下结 节培养示非洲 分枝杆菌	26 d	利福平、阿米卡星、利 奈唑胺、环丙沙星共7天	死亡
13 ^[9]	待排结核 感染	无	TST和γ干 扰素释放试 验阳性, 子 宫内膜培 养: 非洲分 枝杆菌	IVF	剖宫产	31	女	呼吸暂停、 心动过缓、 呼吸窘迫	肺	TST阳性	33 d	阿米卡星3周, 异烟肼9 个月, 吡嗪酰胺10周, 利福平9个月	存活

续表1

病例 编号	患儿母亲						患儿						
	产前MTB 感染	产前治疗	产后MTB 感染	受孕 方式	生产 方式	出生 胎龄	性别	结核症状	感染灶	结核检查	确诊时间 (出生后 天数)	抗结核治疗方案	结局
14 ^[10]	无	无	结核性腹 膜炎	不明	顺产	28 ⁺²	男	发热、呼吸 暂停	肺	T-SPOT. TB 试验阳性, mNGS示MTB	40 d	利奈唑胺、异烟肼、利 福平、吡嗪酰胺, 疗程 不详	存活
15 ^[11]	粟粒性肺 结核, 结 核性脑 膜炎	异烟肼、 利福平、 吡嗪酰 胺、乙胺 丁醇抗结 核1个月	同产前诊断	IVF	剖宫产	28	男	呼吸暂停、 呼吸费力、 发热	肺	γ干扰素释放 试验阳性	44 d	异烟肼、利福平共3天	死亡
16 ^[11]	粟粒性肺 结核, 结 核性脑 膜炎	异烟肼、 利福平、 吡嗪酰 胺、乙胺 丁醇抗结 核1个月	同产前诊断	IVF	剖宫产	28	女	偶有咳嗽、 持续发热	肺	痰涂片AFB阳 性, 胸部CT 示右侧主支气 管闭塞伴右肺 不张实变改 变, 右肺门区 钙化灶	48 d	异烟肼、利福平10个月	存活
17 ^[12]	3年前曾 确诊肺结 核, 抗结 核治疗3个 月后自行 停药	无	血播型肺结 核并盆腹腔 积液	不明	顺产	31 ⁺³	男	发热、纳 差、咳嗽、 反应差	肺、脑	痰涂片见抗酸 杆菌, MTB DNA阳性	25 d	利福平、吡嗪酰胺, 疗 程不详	存活
18 ^[13]	无	无	粟粒性肺 结核	不明	顺产	31 ⁺²	女	呼吸暂停	肺	痰涂片见抗酸 杆菌	18 d	无	死亡
19 ^[14]	无	无	无	IVF	剖宫产	31 ⁺⁴	女	纳差、反应 差、发热	肺、脑	痰涂片阳性, MTB DNA 阳性	37 d	异烟肼、利福平、吡嗪 酰胺, 疗程不详	存活
20 ^[14]	无	无	急性播散性 肺结核	IVF	顺产	29 ⁺⁶	女	嗜睡、呼吸 暂停、反复 发热	肺	痰液PCR阳性	29 d	异烟肼、利福平、吡嗪 酰胺, 疗程不详	存活
21 ^[15]	亚急性血 行播散型 肺结核, 结 核性脑 膜炎	异烟肼、 利福平、 吡嗪酰 胺、乙胺 丁醇抗结 核及地塞 米松抗炎 治疗27 d	同产前诊断	IVF	顺产	29 ⁺¹	男	发绀、气 促、呼吸暂 停、腹胀、 黄疸、水肿	肺	胃液结核及耐 药基因快速诊 断, 痰液MTB DNA阳性, T-SPOT. TB试 验阳性	2 d	异烟肼、利福平、吡嗪 酰胺, 疗程不详	存活
22 ^[16]	曾患子宫 内膜结 核, 抗结 核治疗后 子宫内膜 活检转 阴, 产前 有间断 发热	无	肺、盆腔、 颅内多发 感染	IVF	剖宫产	26	女	反应差、血 氧不稳定、 心率增快、 经多种抗菌 药物无效	播散	T-SPOT. TB试 验阳性, 血、 脑脊液、痰液 mNGS见MTB	> 30 d	无	死亡
23 (本 例)	无	无	急性播散性 肺结核	自然 妊娠	顺产	27 ⁺²	男	呼吸暂停、 发热, 多种 抗菌药物 无效	肺	痰涂片阳性, 痰液mNGS示 MTB	30 d	异烟肼、利福平、吡嗪 酰胺6个月	存活

注: IVF: 胚胎移植, AFB: 抗酸染色, PCR: 聚合酶链式反应, TST: 结核菌素试验

讨论 先天性结核病是指胎儿在宫内或产时感染MTB所致的结核病, MTB可从感染的胎盘经脐静脉血源性传播导致胎儿感染, 胎儿亦可因分娩前或分娩过程中吸入或摄入MTB感染的羊水, 导致肺部及消化道的原发性感染。据统计, 截止2019年, 全球报道约400例先天性肺结核患者^[17]。近年来, 全球结核病流行有加剧趋势, 关于先天性结核病的报道亦逐渐增多。本文报道1例27⁺2周超早产儿先天性结核病病例, 并对查阅到的相关文献中报道的胎龄小于32周早产儿的先天性结核病病例资料进行分析。先天性结核病病情常进展迅速、病死率高。Li等^[17]分析1976至2018年国内报道的92例先天性结核病患儿, 病死率为43.38%。夏露等^[18]报道的19例先天性结核病患儿, 病死率为10.5%。本研究收集病例中死亡患儿共7例, 病死率为30.4%。Li等^[17]研究报道先天性结核病患儿病死率高于本研究及夏露等^[18]研究, 考虑与近年来新生儿医疗救治水平不断提高有关。此外, 夏露等^[18]报道的先天性结核病患儿病死率显著低于本研究, 考虑与胎龄有关, 前者多为足月儿, 本研究收集病例中患儿均为胎龄小于32周的早产儿, 此时期患儿各系统、器官多未发育成熟。患儿死亡原因包括呼吸窘迫和脓毒性休克等, 故先天性结核病仍需被重视。

既往研究报道, 在发展中国家, 生殖器结核是妇女不孕症的主要原因, 不孕症可以是生殖器结核仅有的临床表现, IVF是这部分不孕症妇女受孕的有效方法^[19]。目前, 生殖器结核的诊断极具挑战性, 单一检验手段未能有效地诊断生殖器结核, 且结核检查尚未列入IVF术前常规检查, 致使生殖器结核出现漏诊, 进而导致更多的先天性结核病病例的发生。IVF术后因糖皮质激素的应用、妊娠期生理改变等影响, 潜伏结核可出现活化、传播并可导致绒毛膜羊膜炎, 进而导致早产或胎儿死亡等。2023年一项回顾性研究发现与IVF相关的先天性结核病患儿中, 95%为早产儿^[20]。本研究收集病例中19例患儿为试管婴儿, 3例患儿母亲受孕方式不明确, 仅1例患儿(即本例病例)母亲为自然受孕, 由此可见, 临床医师需高度警惕IVF相关的先天性结核病。3例母亲产前确诊肺结核并给予抗结核治疗; 15例母亲产前未发现MTB感染而产后确诊为结核病(其中包括生殖器结核5例); 1例母亲产前及产后均未发现MTB感染, 由此可见, 母亲产前未发现结核病仍为多数, 与近年研究结论相一致^[20-21]。因此, 临床医师在IVF术前应重视对MTB的筛查, 早期发现、治疗潜伏结核或活动性结核, 有助于降低早产风险、预防MTB宫内传播。有研究发现, 子宫内膜DNA PCR检测有助于更早地确诊生殖器结核, 建议把子宫内膜DNA PCR检测加入不孕症妇女IVF术前常规检查^[22]。

本研究中胎龄小于32周先天性结核病患儿确诊时间多在出生后1个月左右, 常见症状包括呼吸窘迫、呼吸暂停、发热、反应差以及心动过缓等, 多种抗菌药物治疗无效。

本研究收集病例中咳嗽并不常见, 可能与极/超早产儿中有创呼吸机的应用、咳嗽反射弱等有关。值得注意的是, 极/超早产儿由于免疫力低下, 细菌和病毒等病原体感染后亦可出现上述常见临床表现, 故需临床医师仔细鉴别、排查。肺是先天性结核病最常见的感染灶, 其他受累器官包括脑、皮肤和淋巴结等。Peng等^[23]对1946至2009年报道的170例先天性肺结核患儿进行总结, 认为肝脾大、腹部影像学有肝脾多灶性病变可能是先天性结核病的表现之一, 但本研究纳入病例中未发现肝脾多灶性病变患儿, 肝肿大患儿仅1例。因此, 出生后1月的极/超早产儿(尤其是试管婴儿或母亲有结核病史的情况)出现呼吸窘迫、呼吸暂停、发热、反应差以及心动过缓等感染表现时, 需警惕婴儿有先天性结核病的可能, 尽早完善结核相关检查进行排查, 包括TST、痰液/胃液/肺泡灌洗液Xpert MTB/RIF等。近年来, mNGS已逐渐应用于指导临床。与传统检测方法相比, mNGS可快速、精准地从人体组织活检或体液样本中找出病原体。当考虑婴儿MTB感染, 常规结核检查无法明确诊断时, 可考虑应用mNGS检查^[24]。若婴儿出生后无MTB感染的临床表现、体征, 检验和检查不支持MTB感染, 需对婴儿进行随访、继续监测。

前瞻性研究发现在结核病高发地区, 不孕症患者在子宫内膜DNA PCR阳性、无其他生殖器结核症状情况下, 启动抗结核治疗后部分患者可恢复自然妊娠^[22]。国内学者提出妊娠早期发现活动性结核病时, 若无坚持继续妊娠的理由, 建议终止妊娠并进行抗结核治疗, 妊娠中晚期一旦确诊活动性结核病, 需立即开始治疗, 首选治疗方案为异烟肼、利福平和乙胺丁醇抗结核治疗^[25]。对于新生儿而言, 先天性结核病的治疗目前仍在摸索阶段, 以经验性治疗为主, 国内尚未发布先天性结核病诊疗指南。本研究纳入7例死亡患儿中, 3例患儿未经抗结核治疗, 2例患儿抗结核治疗时间短, 2例患儿抗结核疗程不明确。因此, 尽早规范抗结核治疗仍是降低极/超早产儿病死率的关键。各国及各地区抗结核治疗药物的选择各有差异, 存活患儿的抗结核治疗周期最短为6个月、最长为18个月。2022年世界卫生组织结核病整合指南^[26]提出, 3个月以内的先天性结核病婴幼儿建议强化期2个月用异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和(或)乙胺丁醇抗结核治疗, 巩固期4个月应用异烟肼、利福平。Di等^[27]提出先天性结核病强化期2个月应予异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、氨基糖苷类(或乙胺丁醇)四联抗结核治疗, 巩固期4个月亦应用异烟肼和利福平。

综上, 胎龄小于32周早产儿先天性结核病的临床症状不典型且病死率高。不孕症妇女在进行IVF术前, 临床医师需提高结核病筛查意识。若患儿母亲产前或产后确诊结核病, 临床医师应尽早对患儿完善结核相关病原学检查, 早期诊断及抗结核治疗是降低病死率的关键。

参 考 文 献

- [1] Samedì V, Field SK, Al Awad E, et al. Congenital tuberculosis in an extremely preterm infant conceived after in vitro fertilization: case report[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2017, 17(1):66.
- [2] Sands A, Santiago MT, Uduwana S, et al. Congenital tuberculosis after in vitro fertilization: A case for tuberculosis screening of women evaluated for infertility[J]. Clin Infect Dis, 2023, 76(3):982-986.
- [3] Venturini E, Montagnani C, Boldrini A, et al. Congenital tuberculosis after in vitro fertilization presenting with endobronchial granuloma[J]. Pediatr Neonatol, 2019, 60(1):105-107.
- [4] 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]. J Int Med Res, 2018, 46(12):5316-5321.
- [5] Stuart RL, Lewis A, Ramsden CA, et al. Congenital tuberculosis after in-vitro fertilisation[J]. Med J Aus, 2009, 191(1):41-42.
- [6] Altunhan H, Keser M, Pekcan S, et al. Congenital tuberculosis in premature twins after in vitro fertilisation[J]. BMJ Case Rep, 2009; bcr05.2009.1894.
- [7] Bonnet C, Michel F, Nicaise C, et al. Congenital tuberculosis in preterm neonate: a case report[J]. Arch Pediatr, 2009, 16(5):439-443.
- [8] Mony V K, Polin J, Adler E, et al. Congenital tuberculosis: A missed opportunity[J]. J Pediatric Infect Dis Soc, 2014, 3(4):45-47.
- [9] Flibotte JJ, Lee GE, Buser GL, et al. Infertility, in vitro fertilization and congenital tuberculosis[J]. J Perinatol, 2013, 33(7):565-568.
- [10] 郭敬, 姜春明, 武琨, 等. mNGS诊断极早产儿先天性结核病1例[J]. 航空航天医学杂志, 2023, 34(10):1278-1280.
- [11] 余仙娟, 汝触会, 何飞, 等. 体外受精-胚胎移植后先天性结核双胞胎一例报道及文献复习[J]. 浙江中西医结合杂志, 2021, 31(1):63-66.
- [12] 孙辉, 涂涛, 宁唐, 等. 先天性结核1例[J]. 川北医学院学报, 2011, 26(4):359-360.
- [13] 肖甜甜, 胜杨, 高淑强, 等. 新生儿先天性肺结核1例临床及肺部超声表现[J]. 临床儿科杂志, 2018, 36(7):514-516.
- [14] 张芸, 刘玲, 何丹, 等. 新生儿先天性结核4例[J]. 贵州医药, 2024, 48(5):745-749.
- [15] 权泉, 冯淑文, 汪霞, 等. 早产儿先天性结核1例[J]. 数理医药学杂志, 2024, 37(2):144-148.
- [16] 郭晓敏, 冀湧. 26周超早产儿先天性结核病一例[J]. 国际儿科学杂志, 2024, 51(6):425-427.
- [17] Li C, Liu L, Tao Y. Diagnosis and treatment of congenital tuberculosis: a systematic review of 92 cases[J]. Orphanet J Rare Dis, 2019, 14(1):131.
- [18] 夏露, 卢水华, 李涛, 等. 19例先天性结核患儿临床特征分析并文献复习[J]. 中国防痨杂志, 2020, 42(8):854-857.
- [19] Grace GA, Devaleenal DB, Natrajan M. Genital tuberculosis in females[J]. Indian J Med Res, 2017, 145(4):425-436.
- [20] Sands A, Santiago MT, Uduwana S, et al. Congenital tuberculosis after in vitro fertilization: A case for tuberculosis screening of women evaluated for infertility[J]. Clin Infect Dis, 2023, 76(3):e982-986.
- [21] Zhang F, Zhang XF, Zhou HY. Clinical characteristics in 26 children with congenital tuberculosis in Central Southern China: a retrospective study[J]. Paediatr Int Child Health, 2022, 42(3-4):127-132.
- [22] Kulshrestha V, Kriplani A, Agarwal N, et al. Genital tuberculosis among infertile women and fertility outcome after antitubercular therapy[J]. Int J Gynecol Obstet, 2011, 113(3):229-234.
- [23] Peng WS, Yang J, Liu EM, et al. Analysis of 170 cases of congenital TB reported in the literature between 1946 and 2009[J]. Pediatr Pulmonol, 2011, 46(12):1215-1224.
- [24] 林爱情, 张璐, 成宝涛, 等. 二代测序技术应用于脑脊液检测在结核性脑膜炎中的早期诊断价值[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2020, 14(4):291-295.
- [25] 宋斌, 卢水华. 预防结核病母婴传播的对策[J/CD]. 新发传染病电子杂志, 2017, 2(3):138-142.
- [26] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents [Internet][S]. Geneva: World Health Organization, 2022.
- [27] Di Comite A, Esposito S, Villani A, et al. How to manage neonatal tuberculosis[J]. J Perinatol, 2016, 36(2):80-85.

(收稿日期: 2024-12-24)

(本文编辑: 孙荣华)

余晓静, 梁燕勇, 阮敏仪, 等. 胎龄小于32周早产儿先天性结核病一例及文献复习[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2025, 19(4):249-255.