doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.11.012

· 论著 ·

1 例体外受精-胚胎移植后先天性肺结核报道并文献复习

郭敏[1],傅益永[2],悦光[2],习玉峰[2],杨华[2],魏国清[2],张小龙[2],朱玲[2](1.四川省广汉市妇幼保健院,四川广汉 618300;2.电子科技大学医学院附属妇女儿童医院,成都市妇女儿童中心医院,成都 611731)

[摘要]**目的**:探讨体外受精-胚胎移植后妊娠分娩的新生儿发生先天性肺结核的临床特点及诊治策略。**方法**:分析 1 例体外受精-胚胎移植后妊娠分娩先天性肺结核的临床资料,并通过检索“体外受精-胚胎移植后新生儿先天性肺结核”相关文献,总结其临床特点和诊治方案。**结果**:患儿,女,系体外受精-胚胎移植术后妊娠 35^{+2} 周剖宫产娩出,生后 29 d 因“反复发热、气促 7 d”入院,伴咳嗽、心率快、肝脏肿大表现。经血液及痰液病原微生物 DNA 高通量基因分别检测确诊为先天性肺结核,给予异烟肼、利福平、环丝氨酸、利奈唑胺抗结核治疗 25 d 后病情好转出院。检索后共纳入国内外相关文献 12 篇,包括 18 例患儿,结合本病例共纳入 19 例患儿。患儿起病年龄(37.4±28.2)d,常见起病临床表现依次为呼吸窘迫 16 例(84.2%)、发热 9 例(47.4%)、呼吸暂停 6 例(31.6%)、咳嗽 5 例(26.3%),其中呼吸暂停均发生于出生胎龄<32 周患儿,发热和咳嗽主要发生在矫正胎龄>34 周患儿。17 例(89.5%)患儿接受四联及以上药物治疗,治愈或明显好转 16 例(84.2%)。**结论**:体外受精-胚胎移植后妊娠分娩新生儿先天性肺结核起病晚,病情进展快,临床表现多样且不典型,诊断困难,易漏诊;体外受精-胚胎移植后妊娠分娩的新生儿生后晚期出现呼吸困难且抗感染治疗无效者,需警惕先天性肺结核,痰、血液病原微生物 DNA 高通量检测有助于病原诊断。

[关键词]先天性肺结核;体外受精-胚胎移植;新生儿
[中图分类号]R722.1 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2022)11-0045-06

A Case Report and Literature Review of Congenital Tuberculosis after in Vitro Fertilization and Embryo Transfer

Guo Min[1], Fu Yiyong[2], Yue Guang[2], Xi Yufeng[2], Yang Hua[2], Wei Guoqing[2], Zhang Xiaolong[2], Zhu Ling[2](1. *Maternal and Child Health Hospital of Guanghan City, Sichuan Guanghan* 618300, *China*; 2. *The Affiliated Women's and Children's Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu Women's and Children's Central Hospital, Chengdu* 611731, *China*)

[**Abstract**]**Objective**: To explore the clinical characteristics, diagnosis and treatment strategies of congenital tuberculosis in newborns delivered by in vitro fertilization and embryo transfer. **Methods**: Clinical data of a case of congenital tuberculosis delivered by in vitro fertilization and embryo transfer were analyzed. Literature related to neonatal congenital tuberculosis after in vitro fertilization and embryo transfer were reviewed, clinical characteristics, diagnosis and treatment were summarized. **Results**: The female infant was delivered by cesarean section at 35^{+2} weeks of pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer. The infant was admitted into the hospital on the 29^{th} day due to "recurrent fever and shortness of breath for 7 d", accompanied by cough, rapid heart rate and hepatomegaly. The diagnosis of congenital tuberculosis was confirmed by DNA high-throughput genetic testing of blood and sputum pathogenic microorganisms, and the infant was discharged after 25 d of antituberculosis treatment with isoniazid, rifampicin, cycloserine and linezolid. A total of 12 articles at home and abroad were extracted after the retrieval, including 18 children, and a total of 19 children were included in combination with this case. The age of onset was (37.4±28.2) d, the most common manifestations of onset were respiratory distress in 16 cases (84.2%), fever in 9 cases (47.4%), apnea in 6 cases (31.6%) and cough in 5 cases (26.3%). Of which apnea occurred in infant whose gestational age was less than 32 weeks, fever and cough mainly occurred in infant whose corrected gestational age was more than 34 weeks. There were 17 cases (89.5%) treated with four or more combinations of drugs. Totally 16 cases (84.2%) were cured or significantly improved. **Conclusion**: Congenital tuberculosis after in vitro fertilization and embryo transfer is characterized by late onset and rapid progress. The clinical manifestations are diverse, atypical and difficult to diagnose and easy to misdiagnose. Congenital tuberculosis should be considered in newborns after in vitro fertilization and embryo transfer with late onset dyspnea and have no response to anti-infective treatment. DNA high-throughput genetic testing of blood and sputum pathogenic microorganisms is helpful for etiological diagnosis.

[**Keywords**]congenital tuberculosis; in vitro fertilization and embryo transfer; newborns

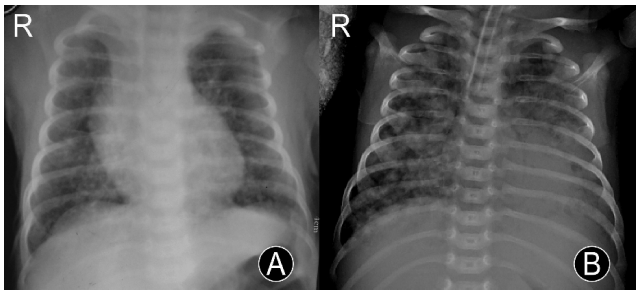
先天性肺结核是结核分枝杆菌在妊娠期通过胎盘经脐带垂直传播,或胎儿在分娩时吸入或吞入带结核分枝杆菌的羊水、分泌物、血液引起的疾病。2011 年 Peng W 等[1]分析了 1946-2009 年全球报道的 170 例先天性肺结

作者简介:郭敏(1970.02-),女,大学本科,副主任医师,主要从事新生儿疾病临床工作,E-mail:895199904@qq.com。
通讯作者:傅益永(1986.02-),男,硕士,副主任医师,主要从事新生儿疾病临床工作,E-mail:xiaofoo000@126.com。

核患儿，总病死率 40.2%。Li C 等[2]分析了国内报道的 92 例先天性肺结核患儿，误诊率 59.78%，病死率 43.48%，早期诊断治疗的患儿病死率可降至 15.38%。目前，世界范围关于体外受精-胚胎移植术后新生儿发生先天性肺结核的文献较少，易误诊或延迟诊治。随着我国三胎政策的开放和试管婴儿的增多，先天性肺结核发生率有增加的潜在风险。因此，本研究分析了我院收治的 1 例体外受精-胚胎移植术后先天性肺结核患儿的临床资料，并结合文献复习，为临床诊治提供参考。

1　病例资料

患儿，女，29 d，因“反复发热、气促 7 d”于 2019 年 12 月 5 日转入成都市妇女儿童中心医院儿科重症监护病房（NICU）。患儿系第 1 胎第 1 产，体外受精-胚胎移植术后，胎龄 35^{+2} 周，出生体质量 2 500 g，因“胎膜早破 4 h、臀位”行剖宫产娩出，无窒息抢救史。入院前 7 d（生后 22 d），患儿因“发热”入住当地医院，反复发热且最高体温 39.7 ℃，伴咳嗽、气促、心率快、肝脏肿大表现，先后给予头孢噻肟钠、头孢哌酮/舒巴坦钠、美罗培南、万古霉素抗感染治疗，患儿出现呼吸困难进行性加重，在气管插管、呼吸机辅助呼吸下转入成都市妇女儿童中心医院。患儿母亲 40 岁，16 年前发现双侧输卵管不通畅，母亲上臂有卡介苗接种后疤痕，否认结核病史及家族成员结核病史。患儿入院查体：体温 37.4 ℃，心率 152 次/分，呼吸频率 57 次/分，血压 59/29 mm Hg（1 mm Hg=0.133 kPa），经皮血氧饱和度 94%，肤色苍白，三凹征阳性，双肺闻及少许中粗湿啰音，心音欠有力，肝肋下触及 4 cm，质地软，边缘锐。实验室检查：血常规示白细胞计数 24.58×10^9/L，血红蛋白 81 g/L，中性粒细胞百分比 84.5%，C 反应蛋白 85 mg/L；降钙素原 18.41 ng/mL；病原微生物 DNA 高通量基因分别检测血及痰标本，提示结核分枝杆菌复合群；其他病原学相关筛查如结核抗体、连续 2 d 痰抗酸染色涂片、γ 干扰素释放试验、大便和痰真菌涂片、血培养、痰培养、脑脊液培养、甲型/乙型流感病毒抗原检测、呼吸道病毒 9 项、乙型肝炎定性+艾滋+梅毒+丙型肝炎均阴性；肝肾功能、电解质、心肌损伤标志物、大小便常规、脑脊液常规、脑脊液生化、凝血功能均正常；头颅、心脏、腹部超声检查结果均未见明显异常，肺部超声提示符合肺炎超声改变；胸部 X 线片提示双肺炎性改变，见图 1。入院后入负压隔离室，有创呼吸机辅助呼吸，给予抗感染、强心、限液、利尿、输血等治疗。患儿仍反复发热，呼吸机参数进行性上调，且低氧血症和高碳酸血症进行性加重；心率增快维持在 180~200 次/分，心力衰竭不能控制，随时有生命危险。患儿病情进展较快，不排除先天性肺结核，加用利奈唑胺抗感染治疗，抗菌谱覆盖革兰阳性菌和结核分枝杆菌。2019 年 12 月 8 日，病原微生物 DNA 高通量检测血标本及痰标本报告均提示结核分枝杆菌复合群，经异烟肼、利福平、环丝氨酸、利奈唑胺四联抗结核药物治疗后，患儿全身状况好转，顺利撤离呼吸机，住院 25 d 好转后出院，继续口服抗结核药物治疗。随访患儿至 18 月龄，身高与体质量均在同龄段健康儿童的第 15~25 百分位，智力运动发育正常。



A-起病时，双肺散在斑点及条絮影；B-病程 7 d，双肺弥漫分布斑片及团块状密度增高影，见少许充气支气管征，心影边缘模糊

图 1　先天性肺结核胸部 X 线片表现

2　文献复习

以“先天性肺结核”“体外受精-胚胎移植”“新生儿”“congenital tuberculosis”“in vitro fertilization and embryo transfer”“neonate”为关键词，检索中国知网、万方数据知识服务平台、维普数据库及 PubMed 数据库建库至 2021 年 8 月关于体外受精-胚胎移植后先天性肺结核的相关文献。共筛选出 12 篇国内外学者报道的体外受精-胚胎移植后先天性肺结核相关文献，中文 0 篇，英文 12 篇[3-14]，结合本病例共 19 例体外受精-胚胎移植后先天性肺结核患儿。见表 1、表 2。

分娩方式为剖宫产 13 例（68.4%）；男 8 例（42.1%），女 10 例（52.6%），1 例（5.3%）未记录性别；出生胎龄（30.7±3.4）周；出生体质量（1 493.5±736.9）g；患儿起病年龄（37.4±28.2）d。临床表现主要为呼吸窘迫 16 例（84.2%）、发热 9 例（47.4%）、呼吸暂停 6 例（31.6%）、咳嗽 5 例（26.3%），其中呼吸窘迫在所有胎龄的患儿中均可见，呼吸暂停均发生于出生胎龄<32 周患儿，发热和咳嗽主要发生于纠正胎龄>34 周患儿。患儿起始治疗方案为四联药物及以上 17 例（89.5%），起始治疗较为多用的四联药物为异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇，治愈或明显好转 16 例（84.2%）。患儿胸部 X 线片显示双肺弥漫性或广泛性斑片状密度增高影或结节状影 11 例（57.9%）。其中 1 例患儿头颅核磁共振成像（MRI）提示颅内结核结节样改变，但其脑脊液抗酸染色涂片、结核培养、结核杆菌聚合酶链反应（PCR）均阴性。纳入文献共包含 5 对双胞胎，仅有 1 对双胎之一患先天性肺结核，另 1 例婴儿正常。患儿母亲年龄（35.2±3.9）岁，主要发生在结核病高发国家或来自结核病高发地区，体外受精-胚胎移植前除不孕外，常无其他临床表现，见表 3。母亲产后诊断包括：生殖道结核 15 例、结核性脑膜炎 5 例、粟粒性肺结核 5 例。患儿和母亲结核病确诊时间比较，除 1 例患儿和母亲同时分别确诊外，患儿先确诊 7 例。

表 1 19 例体外受精-胚胎移植后先天性肺结核患儿临床资料

病例	文献来源	分娩方式	分娩原因	性别	胎龄/周	出生体质量/g	起病年龄/d	起始治疗方案	结局
1	Doudier B,等[3]	剖宫产	胎儿窘迫、羊水少	女	28	1 180	80	异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇	治愈
2	Stuart R L,等[4]	剖宫产	胎儿窘迫	男	28	1 154	42	异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇	治愈
3	Altunhan H,等[5]	剖宫产	未说明	男	30	1 050	23	异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、阿米卡星	明显好转
4	Altunhan H,等[5]	剖宫产	未说明	女	30	1 100	35	异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、链霉素	明显好转
5	Bonnet C,等[6]	剖宫产	绒毛膜羊膜炎	未说明	27	未说明	105	异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇	治愈
6	Flibotte J J,等[7]	剖宫产	胎膜早破、绒毛膜羊膜炎	男	31	未说明	19	利福平、阿米卡星、利奈唑胺、环丙沙星	死亡
7	Flibotte J J,等[7]	剖宫产	胎膜早破、绒毛膜羊膜炎	女	31	未说明	33	异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、阿米卡星	治愈
8	Flibotte J J,等[7]	自然产	未说明	男	32	未说明	24	异烟肼、利福平、阿米卡星、环丙沙星、利奈唑胺	治愈
9	Flibotte J J,等[7]	剖宫产	先兆子痫	女	35	未说明	29	异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、阿米卡星	治愈
10	Flibotte J J,等[7]	剖宫产	先兆子痫	男	35	未说明	29	异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、阿米卡星	治愈
11	Zheng Y,等[8]	自然产	胎膜早破	男	34	2 300	19	异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、链霉素	治愈
12	Mony V K,等[9]	剖宫产	胎盘早剥、胎儿窘迫	女	27^{+5}	875	28	异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、阿米卡星	明显好转
13	Gleeson L E,等[10]	自然产	未说明	女	足月	2 900	105	异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇	治愈
14	Emiralioglu N,等[11]	自然产	未说明	女	36	未说明	21	异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇	治愈
15	Samedi V,等[12]	自然产	胎膜早破、母亲惊厥	男	24	590	1	异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇	治愈
16	Zhang X,等[13]	剖宫产	母亲发热、严重头痛	男	30	1 350	41	异烟肼、利福平	死亡
17	Zhang X,等[13]	剖宫产	未说明	女	31	1 430	26	异烟肼、利福平、吡嗪酰胺	死亡
18	Venturini E,等[14]	未说明	未说明	女	27	未说明	28	异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇	治愈
19	本病例	剖宫产	胎膜早破、臀位	女	35^{+2}	2 500	22	异烟肼、利福平、利奈唑胺、环丝氨酸	明显好转

表 2 19 例体外受精-胚胎移植后先天性肺结核患儿主要临床表现

临床表现	发生例数	发生比例/%	临床表现	发生例数	发生比例/%
呼吸窘迫	16	84.2	低血压或休克	3	15.8
发热	9	47.4	皮肤损害	2	10.5
呼吸暂停	6	31.6	脾脏增大	2	10.5
咳嗽	5	26.3	奶量下降	2	10.5
淋巴结肿大	5	26.3	紫绀	2	10.5
肝脏增大	4	21.1	体质量不增	2	10.5
心率减慢	4	21.1	惊厥	1	5.3

表 3 19 例体外受精-胚胎移植后先天性肺结核患儿母亲临床资料

病例	年龄/岁	移民或国籍情况	既往结核/相关病史(除不孕外)	临床表现及出现时间	诊断
1	40	土耳其至法国	无	产后 2 个月发热、头痛、肌肉痛	结核性脑炎、粟粒性肺结核、生殖道结核
2	29	波斯尼亚和黑塞哥维那至澳大利亚	妊娠 5 年前子宫内膜活检见肉芽肿,抗酸染色阴性(未确诊)	未提及	生殖道结核
3、4	34	未提及	无	产后 23 d 发热、腹痛、头痛、疲乏	结核性脑炎、生殖道结核
5	40	西亚至法国	无	未提及	结核性脑炎、生殖道结核
6、7	38	印度至美国	妊娠 6 年前慢性腹水,锁骨上冷脓肿,结核菌素皮肤试验阴性(未确诊)	产后 19 d 发热、寒颤	生殖道结核
8	30	印度至美国	无	未提及	生殖道结核
9、10	33	印度至美国	肺部及肺门淋巴结钙化灶(未确诊)	产后子宫出血	粟粒性肺结核、生殖道结核
11	35	中国	无	孕 2 个月一过性低热	拒绝子宫内膜活检,无其他结核诊断(未确诊)
12	34	尼日利亚至美国	妊娠 2 年前腹水手术抽吸 5 L,输卵管炎手术切除病理显示肉芽肿炎症伴点状坏死,其抗酸染色及培养均阴性(未确诊,拒绝抗结核治疗)	产后 18 d 发热、背痛	脊柱结核、生殖道结核
13	32	爱尔兰	妊娠 3 年前间断阴道流液,周期性腹痛切除双侧输卵管,有 3 个结核病人接触史(误诊)	无	生殖道结核
14	未提及	土耳其	妊娠前腹腔镜见干酪样黏连坏死,输卵管肉芽肿,抗酸染色阴性(误诊)	无	生殖道结核
15	37	南亚至加拿大	无	孕 10 周间断阴道流血,分娩时惊厥	结核性脑炎、粟粒性肺结核、生殖道结核
16	未提及	中国	输卵管炎(未确诊)	产前反复发热、头痛	结核性脑炎、粟粒性肺结核、生殖道结核
17	未提及	中国	无	无	生殖道结核
18	未提及	意大利	无	未提及	生殖道结核
19	40	中国	无	产后 2 d 反复发热	继发性肺结核、生殖道结核

3　讨论

结核病是结核分枝杆菌感染引起的传染性疾病，目前全球约 1 000 万结核病患者。2018 年结核病患者统计数据显示，儿童结核病患者占 11%，严重影响儿童健康[15]。先天性肺结核是指母亲妊娠期结核分枝杆菌通过胎盘经脐带垂直传播，引起肝原发综合征（肝内原发灶及肿大的肝门淋巴结）或肺原发综合征，再血行播散至全身；或胎儿在分娩时吸入或吞入带结核分枝杆菌的羊水、分泌物、血液导致的肺原发综合征、肠原发综合征，再血行或经淋巴播散至全身[16]。其唯一传染源是孕母，常于新生儿生后 2～3 周发病，进展迅速，病死率高。在结核病较流行的国家，泌尿生殖道结核常导致不孕，虽然有一些未报道或误诊的病例，先天性肺结核也很罕见，但随着辅助生殖技术的应用，有潜在增加先天性肺结核病例的可能。

目前，已明确生殖器结核是导致不孕的主要原因之一，特别是在发展中国家。印度报道不孕的病因中生殖器结核高达 60%[17]，常无临床表现或仅呈隐性感染。妊娠是结核感染的危险因素，妇女在孕期和产后活动性结核病的风险显著增加[18]。孕期易合并结核播散，孕早期发病可导致早期自然流产或治疗母亲结核病需行人工流产；孕中晚期发病或无明显临床症状者，易出现早产，本研究纳入文献仅 1 例为足月分娩。与妊娠期健康妇女及其分娩新生儿比较，孕期合并活动性结核病的患者流产风险增加 9.0 倍，孕期或产后合并活动性结核病母亲早产风险增加 1.6 倍，围产期死亡风险增加 4.0 倍[19]。体外受精-胚胎移植技术可提高受孕机会，但术前可能需使用糖皮质激素，术后需使用孕激素，导致免疫功能下降，使体外受精-胚胎移植后妊娠更易发生结核感染，可使体内陈旧性结核病灶复发或使潜伏性结核感染进展为结核病。目前，国内文献报道体外受精-胚胎移植后母亲发生结核病较多[20-22]，绝大多数母亲妊娠前无结核病症状，妊娠后易并发结核性脑炎、粟粒性肺结核，多数胎儿自然流产或人工流产。经文献复习发现，母亲除生殖器结核外，最易并发结核性脑炎、粟粒性肺结核。

由于宫内胎儿处于低氧环境，而结核分枝杆菌属于专性需氧菌，因此胎儿宫内病变不明显或浸润较局限；新生儿出生后肺内氧气丰富，有利于结核杆菌生长繁殖，且早产儿、新生儿固有免疫及获得免疫不成熟，肺部病变更明显，易出现肺部弥漫、广泛性感染表现。先天性肺结核患儿出生时即可有症状，常见于生后 2～3 周起病[1]，临床表现多样，绝大多数表现无特异性，易误诊为更常见的败血症、新生儿肺炎或先天性病毒感染。本研究结果显示，体外受精-胚胎移植后先天性肺结核患儿 84.2%出现呼吸窘迫，考虑与生后肺部更易出现广泛病变有关；呼吸暂停均发生于出生胎龄<32 周患儿，发热和咳嗽主要发生于纠正胎龄>34 周患儿，考虑与早产儿呼吸中枢、咳嗽反射、免疫的发育程度有关。

目前，先天性肺结核诊断主要参考 1994 年 Cantwell M F 等[16]制定的先天性结核病诊断标准，婴儿必须已证实存在结核病灶，同时至少满足以下任一条件：（1）生后第 1 周内发病；（2）肝脏原发综合征或干酪样肉芽肿；（3）胎盘或母亲生殖道结核感染；（4）或通过调查接触人员（包括出生医院的工作人员），排除产后结核杆菌传播的可能。由于先天性肺结核与生后早期结核杆菌接触感染较难鉴别，且两者临床表现及治疗无差异，也有研究统一诊断为“围产期结核病”[23]。

婴儿结核病灶的证实主要依靠临床表现和相应病原学检查确诊。痰抗酸染色涂片在显微镜下发现抗酸杆菌和结核菌素试验是绝大多数国家较常用的两个检查[24]。由于婴儿咳嗽力不足，气道分泌物常咽下到胃内，难以获取婴儿痰液样本，因此主要由气管插管吸引气道深部的痰液和胃内抽吸的胃液行抗酸染色涂片和培养检查，由于阳性率不高，常连续检查 3 d。新生儿 T 淋巴细胞功能不成熟，结核菌素试验多阴性，其早期临床意义较小。本研究中，阳性结果相对较多的检查为痰和胃液的抗酸染色涂片、结核杆菌培养、结核杆菌聚合酶链式反应（PCR）检查，需根据患儿病情特点选取合适标本。若有浅表淋巴结包块，细针穿刺淋巴结活检也具有十分重要的意义[25]。本研究文献复习中有 2 例患儿进行了淋巴结活检帮助诊断。血 γ 干扰素释放试验是检查结核感染者体内存在特异的效应 T 淋巴细胞，其在受到结核抗原刺激时可分泌 γ 干扰素，对于成人患者有较好的筛选价值[26]。目前，美国儿科学会推荐>2 岁患儿采用 γ 干扰素释放试验筛查[27]。由于新生儿 T 淋巴细胞功能不成熟，γ 干扰素释放试验诊断价值有待进一步评估，在本研究总结的病例中有 2 例阳性报道[8,11]。世界卫生组织（WHO）相关数据提示在 2018 年肺结核患者中仅 55%病例细菌学确诊，而在高收入国家细菌学诊断明确的病例高达 80%[15]。因而文献中也有使用病原微生物 DNA 探针或高通量基因检测帮助诊断，其优势是检查时间较短（约 48 h），但检查费用较高。一些特殊情况下，如病情危重、病原不明的患儿，可考虑联合使用多种检查增加敏感性和特异性。本研究中该例患儿病情较危重，呼吸困难进行加重，继发急性呼吸窘迫综合征和急性心力衰竭且难以纠正，常规结核相关病原学检查均阴性，且患儿母亲未确诊，痰和血病原微生物 DNA 高通量基因检测阳性结果为疾病确诊、患儿及其母亲抗结核治疗提供了依据。由于新生儿免疫功能和血脑屏障功能不成熟，可能合并结核性脑炎，即使脑脊液抗酸染色涂片、结核培养、结核杆菌 PCR 均阴性，也应完善头颅核磁共振（MRI）评估有无颅内结节样改变。目前检查方法均存在一定局限性，当有暴露于结核病的流行病学证据或结核分枝杆菌感染的免疫学证据时，综合临床表现、影像学、实验室和病理组织学检查结果，可帮助确

诊。体外受精双胎有 1 例婴儿诊断先天性肺结核,另 1 例婴儿患先天性肺结核的可能性较大,需密切监测和积极筛查帮助诊断。

目前,细菌学确诊率仍较低。在未进行细菌学确诊的情况下,因担心药物不良反应或增加结核杆菌耐药性,很多专家或指南不推荐启动抗结核治疗。但儿童免疫力较弱,病情进展快,若治疗不及时,可能出现播散性结核表现甚至死亡。对于高度疑似病例,为了不延误病情,如流行病学、临床表现、影像学检查符合,在没有细菌学确诊前也应早期选择一线四联药物开始抗结核治疗,根据疾病进展、随访影像学结果和最终诊断确定治疗疗程[24,27]。若儿童专科医院没有传染科或抗结核药物,也可加用利奈唑胺,抗菌谱覆盖革兰阳性菌和结核分枝杆菌,为确诊或转诊争取时间。目前,儿童抗结核治疗的一线四联药物为异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇,较其他抗结核药物副作用小,获得或传播耐药结核病风险较低[24],对于敏感结核杆菌感染,可选择以上四联药物治疗 2 个月后继续异烟肼、利福平巩固治疗 4~10 个月,对于严重感染或耐药结核感染,可能需 12 个月或更长治疗疗程,也可选用二线甚至三线抗结核药物,二线抗结核药物毒副作用较多,需相关感染专家讨论后使用[16,27-28]。本研究文献复习中患儿起始治疗方案四联药物及以上 17 例(89.5%)。先天性肺结核抗结核起始治疗建议首选一线四联方案。

先天性肺结核的早期诊断、规范治疗对预防婴儿并发症具有重要意义。大多数临床医师对先天性肺结核不熟悉,若母亲没有活动性结核病表现,新生儿临床表现又缺乏特异性,常易误诊为败血症或肺炎,仅在广谱抗菌药物治疗后患儿病情仍恶化的情况才开始考虑先天性肺结核。本研究中纳入体外受精-胚胎移植后妊娠分娩的先天性肺结核患儿共 19 例,治愈或明显好转 16 例,与 Li C 等[2]总结的国内先天性肺结核早期诊断早期治疗的病死率相似,与预后不良与诊断延迟、治疗不充足、病情进展快有关。

综上所述,母亲原发性不孕需警惕潜在的生殖器结核感染,在辅助生殖前,需进行全面的结核相关筛查,体外受精-胚胎移植后,孕期或产后也需监测有无结核病表现。体外受精-胚胎移植后先天性肺结核患儿起病晚,病情进展快,临床表现多样且不典型,诊断困难,易漏诊。体外受精-胚胎移植后新生儿生后晚期出现呼吸困难且常规抗感染治疗无效者,需警惕先天性结核。在病原不明时行痰、血液病原微生物 DNA 探针或高通量基因检测有助于早期确诊。先天性肺结核患儿病情进展快,早期诊断、规范的抗结核治疗起效快,可及时缓解病情,改善预后。

参考文献:

[1] PENG W, YANG J, LIU E. Analysis of 170 cases of congenital TB reported in the literature between 1946 and 2009 [J]. Pediatr Pulmonol, 2011, 46(12): 1215-1224.

[2] 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.

[3] DOUDIER B, MOSNIER E, ROVERY C, et al. Congenital tuberculosis after in vitro fertilization [J]. Pediatr Infect Dis J, 2008, 27(3): 277-278.

[4] STUART R L, LEWIS A, RAMSDEN C A, et al. Congenital tuberculosis after in vitro fertilization [J]. Med J Aust, 2009, 191(1): 41-42.

[5] ALTUNHAN H, KESER M, PEKCAN S, et al. Congenital tuberculosis in premature twins after in vitro fertilization [J]. BMJ Case Rep, 2009. doi: 10.1136/bcr.05.2009.1894.

[6] BONNET C, MICHEL F, NICAISE C, et al. Congenital tuberculosis in preterm neonate: a case report [J]. Arch Pediatr, 2009, 16(5): 439-443.

[7] FLIBOTTE J J, LEE G E, BUSER G L, et al. Infertility, in vitro fertilization and congenital tuberculosis [J]. J Perinatol, 2013, 33(7): 565-568.

[8] ZHENG Y, BAI G, ZHANG H. Congenital tuberculosis detected by T-SPOT.TB assay in a male infant after in vitro fertilization and followed up with radiography [J]. Ital J Pediatr, 2014, 40: 96. doi: 10.1186/s13052-014-0096-0.

[9] MONY V K, POLIN J, ADLER E, et al. Congenital tuberculosis: a missed opportunity [J]. J Pediatric Infect Dis Soc, 2014, 3(4): e45-e47.

[10] GLEESON L E, VARGHESE C, RYAN E, et al. Untreated chronic tuberculous salpingitis followed by successful in vitro fertilization conception and congenital tuberculosis [J]. QJM, 2015, 108(11): 899-901.

[11] EMIRALIOGLU N, DOGRU D, OGUZ B, et al. Congenital tuberculosis after in-vitro fertilization in a woman previously undiagnosed with tuberculosis salpingitis [J]. Pediatr Neonatol, 2016, 57(6): 539-540.

[12] SAMEDI V, FIELD S K, 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.

[13] 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.

[14] 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.

[15] World Health Organization. Global tuberculosis report: executive summary 2019 [R]. Geneva: WHO, 2019.

[16] CANTWELL M F, SHEHAB Z M, COSTELLO A M, et al. Brief report: congenital tuberculosis [J]. N Engl J Med, 1994, 330(15): 1051-1054.

[17] KULSHRESTHA V, KRIPLANI A, AGARWAL N, et al. Genital tuberculosis among infertile women and fertility outcome

after antitubercular therapy [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2011, 113(3): 229-234.
[18] JONSSON J, KÜHLMANN-BERENZON S, BERGGREN I, et al. Increased risk of active tuberculosis during pregnancy and postpartum: a register-based cohort study in Sweden [J]. Eur Respir J, 2020, 55(3): 1901886.
[19] 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 [J]. BJOG, 2017, 124(5): 727-733.
[20] 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[J]. 中华围产医学杂志, 2010, 13(4): 324-326.
[21] 金春, 朱敏, 孙丽芳, 等. 体外受精和胚胎移植妊娠后发生肺结核 11 例临床分析[J]. 中华临床感染病杂志, 2014, 7(2): 137-139.
[22] 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[J]. 结核病与肺部健康杂志, 2016, 5(2): 135-139.
[23] 周琳, 向潇雯, 杨庆南, 等. 围产期结核病患儿六例分析[J]. 中华围产医学杂志, 2018, 21(8): 525-530.
[24] PEREZ-VELEZ C M, MARAIS B J. Tuberculosis in children [J]. N Engl J Med, 2012, 367(4): 348-361.
[25] WRIGHT C A, WARREN R M, MARAIS B J. Fine needle aspiration biopsy: an undervalued diagnostic modality in paediatric mycobacterial disease [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2009, 13(12): 1467-1475.
[26] ABUBAKAR I, DROBNIEWSKI F, SOUTHERN J, et al. Prognostic value of interferon-γ release assays and tuberculin skin test in predicting the development of active tuberculosis (UK PREDICT TB): a prospective cohort study [J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(10): 1077-1087.
[27] HOLMBERG P J, TEMESGEN Z, BANERJEE R. Tuberculosis in children [J]. Pediatr Rev, 2019, 40(4): 168-178.
[28] THOMAS T A. Tuberculosis in children [J]. Pediatr Clin North Am, 2017, 64(4): 893-909.

(编辑:邓境)
(收稿日期:2021-10-09 修回日期:2021-12-19)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.011.013

· 综述 ·

11β-羟化酶缺陷症研究进展

刘李,朱岷(重庆医科大学附属儿童医院,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地,儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014)

[中图分类号]R725.8 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2022)11-0050-05

Progress of 11β-Hydroxylase Deficiency

Liu Li, Zhu Min (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing* 400014, *China*)

White P C 等[1]于 1991 年首次报道 *CYP11B1* 基因突变引起 11β-羟化酶缺陷症(11β-hydroxylase deficiency, 11β-OHD)以来,最新研究表明 11β-OHD 占先天性肾上腺皮质增生症(congennital adrenal hyperplasia, CAH)的 0.2%~8.0%,在普通人群中发病率为 1/9 000 000[2-4],而在从摩洛哥移民到以色列的犹太人群中,该病在新生儿中的发病率高达 1/7 000~1/5 000[5],不同的地区及种群发病率不同,其在中东和北非等地区发病率最高[6]。

1 11β-OHD 病理生理机制

11β-羟化酶是 11-去氧皮质醇及 11-去氧皮质酮(11-deoxycorticosterne, DOC)分别转化为皮质醇及皮质酮的关键酶。11β-羟化酶缺乏导致皮质醇合成受阻,低水平的皮质醇激活下丘脑-垂体-肾上腺轴,反馈性引起促肾上腺皮质激素释放激素(adrenocorticotropic hormone, ACTH)增高,从而导致肾上腺皮质增生。同时中间代谢产物的累积会被分流到肾上腺雄激素合成路径,导致雄烯二酮、睾酮合成增多,从而导致女性男性化及两性性早熟,见图 1。另外 DOC 具有弱的盐皮质激素作用,过量会导致水钠潴留从而引起高血压,而且 DOC 的累积可抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统,因而,11β-OHD 患者的肾素和醛固酮水平是降低的。

作者简介:刘李(1991.10-),女,硕士,住院医师,主要从事儿童内分泌系统疾病研究,E-mail: 1455545279@qq.com。
通讯作者:朱岷(1963.03-),女,硕士,主任医师,主要从事儿童内分泌系统疾病研究,E-mail: zhumin323@hotmail.com。