

# 早产儿先天性结核1例

权 泉, 冯淑文, 汪 霞, 何秉燕, 赵东赤

武汉大学中南医院儿科 (武汉 430071)



**【摘要】** 本文报道了 1 例早产儿先天性结核的诊断及治疗过程。患儿系胎龄 29<sup>+1</sup> 周阴道娩出, 生后立即收入武汉大学中南医院新生儿重症监护室 (neonatal intensive care unit, NICU) 负压隔离病房单独隔离。患儿母亲自孕 15~16 周出现低热、咳嗽, 产前确诊为“亚急性血行播散型肺结核、结核性脑膜炎”并接受抗结核治疗 27 天。患儿生后第 1 天胃液检出少量结核杆菌, 痰液检出结核 DNA, 结核抗体阳性, 生后第 2 天血液标本 T-SPOT 试验阳性。入院后置负压病房隔离, 予以呼吸及营养支持等治疗, 生后第 2 天开始予以异烟肼、利福平、吡嗪酰胺三联抗结核治疗。患儿病情逐渐好转, 未出现结核感染的严重症状, 于生后第 52 天 (纠正胎龄 36<sup>+4</sup> 周) 离氧出院, 现持续随访中。对疑似先天性结核感染的新生儿, 及早诊断和规范化治疗可避免不必要的死亡和残疾发生。

**【关键词】** 先天性结核; 早产儿; 新生儿; 垂直传播

## Congenital tuberculosis in a premature infant: a case report

QUAN Quan, FENG Shuwen, WANG Xia, HE Bingyan, ZHAO Dongchi

Department of Pediatrics, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

Corresponding author: ZHAO Dongchi, Email: zhao\_wh2004@hotmail.com

**【Abstract】** This paper reported the diagnosis and treatment process of a premature infant with congenital tuberculosis. The child was delivered vaginally at 29<sup>+1</sup> weeks of gestational age, and was isolated in negative pressure isolation ward of neonatal intensive care unit (NICU) in Zhongnan Hospital of Wuhan University after birth immediately. The mother of the child developed low fever and cough from 15-16 weeks of gestation. She was diagnosed as "subacute hematogenous disseminated tuberculosis and tuberculous meningitis" and received antituberculosis treatment for 27 days. On the first day after birth, a small amount of tuberculosis (TB) bacilli was detected in the gastric juice, TB DNA was detected in the sputum, TB antibody was positive, and T-SPOT test was positive in the blood sample on the second day after birth. After admission, the child was placed in a negative pressure ward for isolation, and given respiration and nutritional support. On the second day after birth, triple antituberculosis therapy with isoniazid, rifampicin and pyrazinamide was executed. The patient's condition gradually improved and no serious symptoms of tuberculosis infection were found. On the 52nd day after birth (corrected gestational age 36<sup>+4</sup> weeks), he was discharged without oxygen and now in continuous follow-up. This case suggests that early diagnosis and standardized treatment can avoid unnecessary death and disability in neonates suspected of congenital tuberculosis infection.

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202306190

通信作者: 赵东赤, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, Email: zhao\_wh2004@hotmail.com

## 【Keywords】 Congenital tuberculosis; Premature infant; Newborn; Vertical transmission

先天性结核病是指母亲妊娠期结核分枝杆菌感染胎盘，或经脐带血行性播散，或感染灶破入羊水由胎儿吸入或吞入，少部分伴有生殖器结核的孕母在分娩过程中胎儿可在通过产道时吸入或吞入结核杆菌，从而引起的新生儿疾病<sup>[1]</sup>。经血行性感染的新生儿结核分枝杆菌经脐静脉到达肝脏，引起肝原发综合征。部分在宫内或分娩时经产道吸入或吞入含有结核分枝杆菌的羊水或分泌物，引起肺原发综合征或肠原发综合征，随之可播散全身。在既往报道的先天性结核病例中，绝大多数新生儿有肺部结核，部分发现肝脾病灶或伴有结核性脑膜炎，少数播散至泌尿生殖系<sup>[2]</sup>。先天性结核病患儿的临床症状缺乏特异性，本文报道了 1 例早产儿先天性结核的诊断及治疗过程，为早期诊断先天性结核病、及时有效地进行抗结核治疗提供参考。本病例报告已获得患儿家属知情同意。

## 1 临床资料

患儿，男，第 1 胎双胎第 2 产，胎龄 29<sup>+</sup>1 周顺产娩出，系试管双胎之小。出生体重 1.1 kg，出生时无脐带绕颈、羊水清亮、胎盘不完整并发黄。新生儿 Apgar 评分 1 分钟评 5 分，予以清理呼吸道、复苏囊加压给氧后，5 分钟评 7 分，10 分钟评 8 分，复苏 10 分钟后于 2019 年 11 月 19 日收治于武汉大学中南医院新生儿科，未予接种卡介苗。

患儿母亲自孕 15~16 周出现发热、咳嗽、头痛等症状，未予诊治。孕 23~24 周发热、盗汗、咳嗽明显加重，于传染病医院住院，诊断为“妊娠（双胎）合并结核病：亚急性血行播散型肺结核、结核性脑膜炎”。行抗结核（异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇）、激素抗炎（地塞米松）等治疗 27 天，期间仍有间断咳嗽，无发热。因反复阴道出血，于 11 月 15 日转入我院产科行保胎治疗。11 月 19 日经阴道分娩太子为一死胎男婴、无羊水，小子系本例患儿。母亲产后因结核病转回传染病医院继续治疗。

患儿入院体格检查：体温 35℃，心率 150 次/分，呼吸 60 次/分，出生体重 1.1 kg，鼻导管给氧（1~2 L/min）下血氧饱和度（SpO<sub>2</sub>）90%。早产儿外貌、精神反应欠佳，全身皮肤欠红润，四肢末梢青紫，足跟毛细血管再充盈时间 2 s。全身

无皮疹、出血点及其他皮损，耳、鼻无脓性分泌物，前囟平软，颈软、无抵抗。呼吸浅促、不规则，明显吸气三凹征，伴吐沫，无明显呻吟。双肺呼吸音低，可闻及少许湿性啰音，心律齐，心音有力，未闻及杂音；腹部平软，肝脾肋下未及，肠鸣音正常。脐残端无渗血，四肢肌张力低，原始反射减弱。

辅助检查：血常规显示白细胞计数  $10.3 \times 10^9/L$ ，血红蛋白  $157 g \cdot L^{-1}$ ，血小板计数  $154 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞百分比 59.1%，淋巴细胞百分比 24.8%。肝功能：丙氨酸氨基转移酶  $6 U \cdot L^{-1}$ ，天冬氨酸氨基转移酶  $68 U \cdot L^{-1}$ ，总胆红素  $34.8 \mu mol \cdot L^{-1}$ ，白蛋白  $25.2 g \cdot L^{-1}$ ，球蛋白  $12.4 g \cdot L^{-1}$ 。炎症指标：C-反应蛋白  $< 5 mg \cdot L^{-1}$ ，降钙素原  $0.67 ng \cdot mL^{-1}$ 。

患儿入院后立即留取痰液及胃液标本，生后第 1 天胃液结核及耐药基因快速诊断检出结核分枝杆菌，未检出利福平耐药基因；痰液结核分枝杆菌 DNA 检出量为  $1.54 \times 10^2$  copies。结核蛋白芯片检测示结核 38 kDa 抗体及结核 LAM 抗体阳性。第 3 天回报第 2 天血液标本结核 T-SPOT 试验阳性（T-N/P-N 0.369，参考范围 0~0.16）。痰液、胃液涂片行抗酸染色均未检出抗酸杆菌，结核菌素（pure protein derivatives, PPD）试验阴性，血沉正常。HIV 抗体阴性。

入院床边胸部 X 线检查（经气管内注入肺表面活性物质及有创呼吸机呼吸支持 10 小时后）示双肺透亮度减低，可见片状高密度影，报告肺透明膜病（图 1）。床边肝胆胰及肾脏超声扫查未见异常。

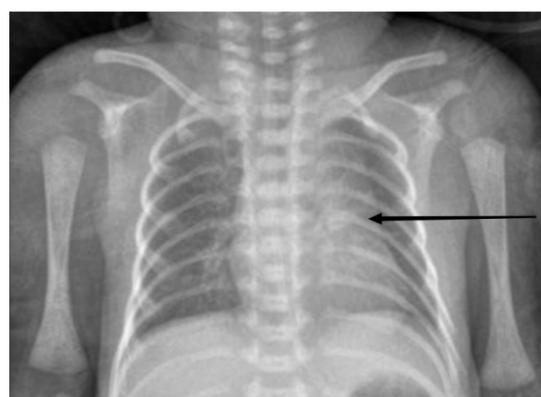


图1 患儿入院10小时后胸部正位片

Figure 1. Chest X-radiograph of the infant ten hours after admission

胎盘组织病理检查：死胎胎盘组织全层见较多中性粒细胞浸润，符合“重度绒毛膜羊膜炎”诊断标准，本例患儿胎盘组织内可见少量中性粒细胞浸润，符合“轻度绒毛膜羊膜炎”诊断标准，

均未见结节（图 2）。

产后第 3 天、第 20 天胸部 X 线检查均提示双肺透亮度减低，可见颗粒状影；报告肺透明膜病（图 3）。

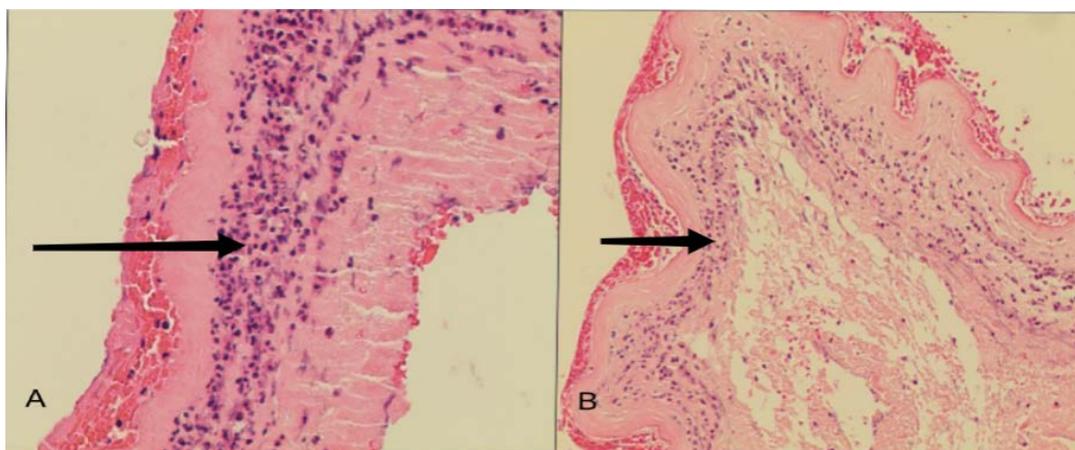


图2 胎盘组织病理检查结果 (HE × 200)

Figure 2. Pathological examination results of placenta tissue (HE × 200)

注：A.大子（死胎）胎盘组织；B.小子（本例患儿）胎盘组织。

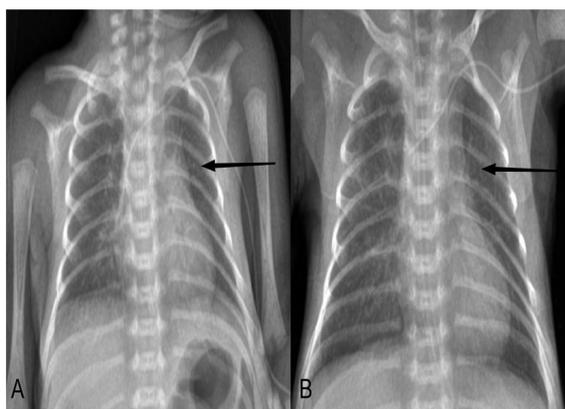


图3 患儿胸部正位片

Figure 3. Chest X-radiograph of the infant

注：A.患儿入院后第3天胸片；B.患儿入院后第20天胸片。

入院后立即将患儿置负压隔离病房单独隔离（压力  $-5\sim 10$  kPa），心电血氧监护，气管内注入肺表面活性物质（固尔苏 240 mg），后转置温箱，接呼吸机 A/C 模式进行呼吸支持。入院第 1 天胃液检测结核分枝杆菌基因阳性，第 2 天痰液中结核分枝杆菌 DNA 阳性。即开始予以抗结核治疗（方案：异烟肼  $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ，利福平  $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ，吡嗪酰胺  $15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ）。病程中（患儿生后 1~3 周）患儿出现发绀、气促、呼吸暂停、腹胀、黄疸、水肿等表现，未观察到发热、咳嗽、呕吐、抽搐等症状。无创双水平气道正压通气（bilevel positive airway pressure

ventilator, BiPAP) 过渡至鼻导管给氧，奶量逐渐增长，期间予以枸橼酸咖啡因兴奋呼吸、补充维生素 AD、输注红细胞、补充白蛋白、利尿减轻水肿和光疗等治疗。入院第 7、14、22 天复查痰结核分枝杆菌 DNA 均阴性，第 25 天复查 T-SPOT 试验转阴（T-N/P-N 0.013，参考范围  $0\sim 0.16$ ），解除隔离。第 52 天（纠正胎龄  $36^{+4}$  周）停氧气吸入，呼吸平稳，吃奶可，予以出院。院外继续口服抗结核药物，吡嗪酰胺共口服 2 月后停用，继续口服异烟肼、利福平  $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。生后 1 年内持续随访中，吃奶反应可，体重逐渐增长，无特殊不适。患儿 1 岁 6 月时于我院儿科门诊随访，身高 82.8 cm，体重 9.0 kg，体质量指数（body mass index, BMI） $13.13\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ ，体形消瘦，家长诉患儿食欲较差，嘱以注意添加辅食，无特殊不适；患儿 3 岁 2 月时于我院儿科门诊随访，身高 101.0 cm，体重 13.0 kg，BMI  $12.74\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ ，家长诉患儿食欲可，无特殊不适。

## 2 讨论

先天性结核尽管少见，但死亡率高，且新生儿临床表现缺乏特异性，结核特异性检查大部分敏感性低，容易造成漏诊、误诊。文献报道 1976—2018 年我国共确诊先天性结核 92 例，其中 40 例死亡<sup>[3]</sup>。大多在生后 3 周内起病，但起病

在 1 周内确诊的患儿仅占 21%。新生儿先天性结核的临床表现多样、缺乏特异性，主要有发热、呼吸窘迫、发绀、咳嗽、黄疸、腹胀、肝脾肿大、肺部湿啰音等，少数可合并神经系统症状。上述症状往往与细菌性肺炎、新生儿败血症、化脓性脑膜炎等难以鉴别，从而造成早期诊断困难、延误治疗<sup>[4-5]</sup>。

Beitzke 于 1935 年最先提出先天性结核病应该具备以下条件：①新生儿母亲患有结核病；②从新生儿体内分离出结核分枝杆菌；③肝内有原发综合征；④缺乏肝原发综合征表现者，生后数天内有感染结核的证据并排除与结核患者接触；Cantwell 于 1994 年对 Beitzke 的诊断标准进行了部分修订：①出生后第一周内病变；②肝内有原发综合征或干酪样肉芽肿；③胎盘或母性生殖道结核性感染；④排除生后经接触结核病患者感染的可行性<sup>[2,6]</sup>。

本例患儿母亲自孕 15~16 周表现出结核症状，存在血行播散型结核，分娩时胎盘不完整，病检提示中性粒细胞浸润，患儿生后的痰液、胃液标本中均可检测出结核杆菌基因 /DNA。尽管肝脏超声检查未见异常、胸片未提示结核特异性改变，但患儿 T-SPOT 试验检测和结核抗体阳性，已排除生后结核接触史，可诊断为先天性结核。尽管产时、产后感染与宫内暴露感染难以鉴别，患儿生后第 2 天血标本 T-SPOT 试验阳性，提示患儿体内存在结核相关效应淋巴细胞激活，考虑为宫内暴露所致感染。先天性肺结核大多预后不良，多因其起病慢及表现隐匿等导致诊断及治疗延误，结核分枝杆菌已在体内播散，从而影响预后<sup>[4]</sup>。本例患儿生后 3 天内已有结核感染证据，生后 2 天开始抗结核治疗，后并未出现结核感染的严重症状，可能与早发现、早治疗、及时控制感染有关。

针对结核分枝杆菌感染的检测，经胃液、痰液涂片抗酸染色查找病菌是最快速又简便的方法。PPD 试验往往在感染 3~5 周后才呈阳性，早期诊断意义不大。近年来，结核分枝杆菌及利福平耐药快速检测采用全自动化的实时定量聚合酶链反应方法检测结核杆菌 DNA，敏感性和特异性均高于传统检测手段，可在 2 小时内同时检测结核分枝杆菌和利福平耐药情况，帮助早期快速诊断。本例患儿生后第 1 天痰液标本即检测出结核

DNA，证实患儿生后存在带菌状态<sup>[7]</sup>。T-SPOT 试验通过酶联免疫斑点技术检测患者体内是否存在结核效应 T 淋巴细胞，虽然既往文献报道，T-SPOT 试验在小于 1 岁的患儿中敏感性仅为 3%<sup>[8]</sup>，但本例患儿生后第 2 天标本检测即为阳性，提示患儿宫内即存在感染且效应淋巴细胞激活。有研究肯定了 T-SPOT 试验在儿童结核诊断中的应用，特异性高达 90% 以上，可作为早期诊断结核感染的可靠指标<sup>[9]</sup>。此外，患儿血液标本结核 LAM 抗体、38 kDa 抗体检测阳性，不能排除抗体的母源性来源，具有一定参考意义。

根据 2018 年美国推荐的新生儿先天性结核的治疗方案<sup>[1]</sup>：三联疗法 2 个月，即异烟肼 10~15 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>、利福平 10~20 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>、吡嗪酰胺 15~30 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>，然后服用异烟肼和利福平 4 个月，具体取决于疾病的严重程度，若证实存在血行播散性肺结核，可加用氨基糖苷类抗生素。针对本例患儿，首先将其置于负压病房单独隔离，做好防护及消毒工作，避免出生后感染<sup>[10]</sup>。在证实了结核感染状态后，生后第 2 天开始三联疗法。考虑患儿胎龄小、体重低，器官功能发育尚不成熟，抗结核药物在新生儿尤其是极低出生体重早产儿中的应用经验极少，且患儿胸片及肝脏超声均未提示结核病灶，选择使用最小剂量（方案：异烟肼 10 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>，利福平 10 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>，吡嗪酰胺 15 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>）<sup>[11]</sup>。值得注意的是，患儿母亲在产前曾接受过地塞米松抗炎治疗结核性脑膜炎，患儿无创呼吸机辅助通气的时间及肺部恢复情况相较其他同胎龄、体重患儿的时间短、恢复快。患儿病情逐渐好转，生后第 4 周时复查两次痰液结核杆菌 DNA 检测、T-SPOT 检测均为阴性，考虑抗结核治疗有效。但本例因患儿胎龄小、体重低，病程早期尚需呼吸支持，未能完善胸腹部 CT 检查，且未行脑脊液检查查找结核杆菌，未能查找到患儿体内明确的结核病灶，还需加强对患儿的随访。

综上所述，若产妇明确有活动性结核病史，特别为血行播散性肺结核者，新生儿娩出后应尽快行保护性隔离，避免出生后感染，并尽早排查是否有先天性结核。针对临床中出现发热、呼吸窘迫、发绀、咳嗽、黄疸、腹胀、肝脾肿大、肺部湿啰音等症状和体征的新生儿，先天性结核病也需纳入诊断和鉴别诊断的范围，应详细追问母

亲孕期病史, 及时留取痰液及胃液标本, 早期诊断并进行规范化治疗, 从而改善预后。

### 参考文献

- 1 Newberry DM, Robertson Bell T. Congenital tuberculosis: a new concern in the neonatal intensive care unit[J]. *Adv Neonatal Care*, 2018, 18(5): 341–349. DOI: [10.1097/ANC.0000000000000555](https://doi.org/10.1097/ANC.0000000000000555).
- 2 Saramba MI, Zhao D. A perspective of the diagnosis and management of congenital tuberculosis[J]. *J Pathog*, 2016, 2016: 8623825. DOI: [10.1155/2016/8623825](https://doi.org/10.1155/2016/8623825).
- 3 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. DOI: [10.1186/s13023-019-1101-x](https://doi.org/10.1186/s13023-019-1101-x).
- 4 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. DOI: [10.1002/ppul.21490](https://doi.org/10.1002/ppul.21490).
- 5 Cantwell MF, Shehab ZM, Costello AM, et al. Brief report: congenital tuberculosis[J]. *N Engl J Med*, 1994, 330(15): 1051–1054. DOI: [10.1056/NEJM199404143301505](https://doi.org/10.1056/NEJM199404143301505).
- 6 Yeh JJ, Lin SC, Lin WC. Congenital tuberculosis in a neonate: a case report and literature review[J]. *Front Pediatr*, 2019, 7: 255. DOI: [10.3389/fped.2019.00255](https://doi.org/10.3389/fped.2019.00255).
- 7 金宏娟, 吴小颖, 黄英, 等. 先天性结核一例[J]. *中华围产医学杂志*, 2019, 22(9): 678–680. [Jin HJ, Wu XY, Huang Y, et al. Congenital tuberculosis: a case report[J]. *Chinese Journal of Perinatal Medicine*, 2019, 22(9): 678–680.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2019.09.015](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2019.09.015).
- 8 Nicol MP, Davies MA, Wood K, et al. Comparison of T-SPOT.TB assay and tuberculin skin test for the evaluation of young children at high risk for tuberculosis in a community setting[J]. *Pediatrics*, 2009, 123(1): 38–43. DOI: [10.1542/peds.2008-0611](https://doi.org/10.1542/peds.2008-0611).
- 9 Ahmed A, Feng PI, Gaensbauer JT, et al. Interferon- $\gamma$  release assays in children <15 years of age[J]. *Pediatrics*, 2020, 145(1): e20191930. DOI: [10.1542/peds.2019-1930](https://doi.org/10.1542/peds.2019-1930).
- 10 Tamura K, Kawasuji H, Tachi S, et al. Congenital tuberculosis in an extremely preterm infant and prevention of nosocomial infection[J]. *J Infect Chemother*, 2019, 25(9): 727–730. DOI: [10.1016/j.jiac.2019.03.003](https://doi.org/10.1016/j.jiac.2019.03.003).
- 11 Thee S, Seddon JA, Donald PR, et al. Pharmacokinetics of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in children younger than two years of age with tuberculosis: evidence for implementation of revised World Health Organization recommendations[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(12): 5560–5567. DOI: [10.1128/AAC.05429-11](https://doi.org/10.1128/AAC.05429-11).

收稿日期: 2023 年 06 月 26 日 修回日期: 2024 年 02 月 17 日  
本文编辑: 王雅馨 黄 笛

引用本文: 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. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202306190](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202306190).

Quan Q, Feng SW, Wang X, et al. Congenital tuberculosis in a premature infant: a case report[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2024, 37(2): 144–148. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202306190](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202306190).