

布地奈德吸入辅助治疗支气管结核的临床疗效观察

苗雅

支气管结核若不及时治疗易出现支气管狭窄、闭锁、远端肺部反复感染、肺不张甚至肺毁损等严重并发症。因单纯抗结核治疗效果不佳,临床上常采用激素辅助治疗,目前较为常用的方法为:强的松全身用药、地塞米松局部雾化吸入或经纤维支气管镜(简称“纤支镜”)局部灌注治疗。布地奈德(budesonide)吸入辅助治疗支气管结核尚未见报道,笔者对比观察布地奈德辅助治疗支气管结核的疗效及安全性,为临床治疗支气管结核提供一项更加有效的用药方式。

资料和方法

一、一般资料

选择 2006 年 1 月至 2011 年 6 月,在我院治疗并经纤支镜病理活检或毛刷涂片或支气管灌洗液细菌学诊断的支气管结核患者 90 例(除外合并矽肺、糖尿病、高血压、肝肾功能不全、免疫功能低下者及不愿接受或没有条件接受纤支镜局部灌注治疗的患者),均符合支气管结核诊断标准<sup>[1]</sup>。入选患者年龄 19~67 岁,平均年龄(32.6±6.7)岁,男 29 例,女 61 例,病程 15 d 至 2 年。患者按入院顺序进行单双号分组,单号为布地奈德组(45 例),双号为对照组(45 例)(不愿服从分组治疗的或不愿接受布地奈德治疗的患者未纳入此研究),两组患者均同意并签署纤支镜局部灌注治疗知情同意书,布地奈德组同时签署了布地奈德治疗同意书(在强有力抗结核治疗下局部使用布地奈德对患者治疗无重要影响)。两组患者一般资料见表 1。

二、方法

对照组给予全身抗结核治疗 3HRZE/9HR,每周行纤支镜治疗 1 次,共 4 次,具体方法是纤支镜到达病变部位时,先吸尽局部分泌物,再用活检钳除去干酪样坏死物及假膜,经纤支镜于病灶部位灌注异烟肼 0.3 g。布地奈德组除按照对照组治疗外,另吸入布地奈德粉剂 200 μg/次,2 次/d;1 个月后减为 1 次/d,再用 1 个月后停药,吸入后清水漱口。

三、疗效判定

(1)根据症状判断:咳嗽、咯痰症状完全消失为显效,症

状明显减轻为有效,症状轻微改变或无改变为无效。(2)根据痰菌阴转情况判断:治疗 2、3、5、12 个月末时检查痰涂片,观察阴转率。(3)根据病灶局部变化判断:治疗 3 个月末、12 个月末观察纤支镜变化。显效:支气管病灶吸收>2/3,气道狭窄程度较前减少>2/3,管腔通畅,黏膜光滑;有效:支气管镜下仍有充血水肿、溃疡或肉芽组织,但病灶较前吸收 1/3~2/3,气道狭窄程度较前减少 1/3~2/3;无效:支气管病灶很少吸收或无吸收,气道狭窄很少改善;恶化:气道狭窄加重。(4)根据 X 线胸片变化判断:治疗 3 个月末、12 个月末观察 X 线胸片变化:显效:原肺不张已完全复张,或肺部病灶、空洞吸收>1/2;有效:原肺不张部分复张,或肺部病灶、空洞吸收<1/2;无效:X 线胸片仍表现为肺不张,或肺部病灶、空洞基本无吸收;恶化:肺部病灶、空洞扩大。(5)疗程结束 1 年后复查纤支镜观察支气管瘢痕狭窄有无较疗程结束时加重情况。总有效率=(显效+有效)/总例数。

四、安全性观察

主要观察激素不良反应,如病灶播散、口咽念珠菌感染、血糖升高、血压变化、向心性肥胖等。

五、统计学方法

采用 SPSS 11.5 软件进行统计学处理,计数资料以率表示,组间比较使用卡方检验, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

一、治疗效果

1. 患者症状缓解情况:布地奈德组治疗 1、3、6 个月末咳嗽、咯痰显效率分别为 40.0%(18/45)、88.9%(40/45)、100.0%(45/45),明显高于同期对照组临床症状显效率[17.8%(8/45)、51.1%(23/45)、84.4%(38/45)],差异均有统计学意义( $\chi^2_{1\text{个月}}=5.409, P=0.02; \chi^2_{3\text{个月}}=15.291, P<0.001; \chi^2_{6\text{个月}}=5.577, P=0.018$ )。
2. 痰涂片阴转情况:布地奈德组治疗 2、5、12 个月末痰涂片阴转率分别为 82.9%(34/41)、100.0%(41/41)、100.0%(41/41),同期对照组为 75.6%(31/41)、95.1%(39/41)、

表 1 布地奈德组和对照组患者一般资料(例)

组别	痰菌涂片阳性	支气管结核临床分型 <sup>[2]</sup>			
		I 型(炎症浸润型)	II 型(溃疡坏死型)	III 型(肉芽增殖型)	IV 型(瘢痕狭窄型)
布地奈德组(45 例)	41	16	13	14	2
对照组(45 例)	41	16	11	16	2

表 2 不同时间段两组疗效情况比较

时间	组别	纤支镜下病灶局部变化				X 线胸片变化			
		显效	有效	无效	总有效	显效	有效	无效	总有效
治疗后 3 个月	布地奈德组	21(46.7) <sup>a</sup>	22(48.9)	2(4.4)	43(95.6) <sup>a</sup>	22(48.9) <sup>b</sup>	23(51.1)	0(0.0)	45(100.0)
	对照组	11(24.4)	26(57.8)	8(17.8)	37(82.2)	10(22.2)	35(77.8)	0(0.0)	45(100.0)
治疗后 12 个月	布地奈德组	30(66.7) <sup>a</sup>	13(28.9)	2(4.4)	43(95.6)	40(88.9)	5(11.1)	0(0.0)	45(100.0)
	对照组	20(44.4)	19(42.2)	6(13.3)	39(86.7)	34(75.6)	11(24.4)	0(0.0)	45(100.0)

注 括号外的数据为两组患者各疗效情况的例数,括号内数据为各种率(%);<sup>a</sup> 与对照组比较  $P<0.05$ ; <sup>b</sup> 与对照组比较  $P<0.01$

95.1%(39/41),两组间比较差异均无统计学意义( $\chi^2_{2个月}=0.668, P=0.414$ ;  $\chi^2_{5个月}=0.513, P=0.474$ ;  $\chi^2_{12个月}=0.513, P=0.474$ )。

3. 病灶局部变化:与对照组比较,布地奈德组治疗 3 个月末及 12 个月末纤支镜下病灶局部变化显效率显著增加( $\chi^2_{3个月}=4.849, P=0.028$ ;  $\chi^2_{12个月}=4.500, P=0.034$ ),3 个月末总有效率显著增加( $\chi^2_{3个月}=4.050, P=0.044$ )(表 2);两组各有Ⅳ型(瘢痕狭窄型)2 例,于各时间点纤支镜下观察均无明显变化;疗程结束 12 个月末比疗程结束时纤支镜下支气管狭窄情况,布地奈德组无瘢痕狭窄加重,对照组加重 2 例。

4. X 线胸片病灶吸收情况:治疗 3 个月末 X 线胸片病灶吸收显效率布地奈德组高于对照组,差异有统计学意义( $\chi^2_{3个月}=6.983, P=0.008$ ),治疗 12 个月末 X 线胸片病灶吸收显效率两组差异无统计学意义( $\chi^2_{12个月}=2.736, P=0.098$ );治疗 3 个月末、12 个月末两组 X 线胸片病灶吸收总有效率均为 100.0%,两组比较差异均无统计学意义(表 2)。

二、布地奈德安全性评价

治疗组未出现口咽念珠菌感染、声音嘶哑、向心性肥胖等症状体征,X 线胸片病灶无播散,治疗前、治疗中 1、2、3 个月末出现血糖升高、血压升高或较大波动等异常。

讨 论

气管、支气管结核是肺结核的一种特殊类型,因其发生于气管、支气管内,易造成气管、支气管黏膜、黏膜下层、甚至肌层和软骨的破坏,引起肺不张、阻塞性肺炎或肺毁损等严重并发症,严重影响心肺功能及患者生活质量,增加病死率。对气管、支气管结核,目前的治疗方法有:(1)单纯长疗程抗结核治疗,因局部炎症分泌物、坏死物增多,同时局部血运差,药物难以到达病灶,往往遗留不同程度的支气管瘢痕狭窄,部分需行肺叶切除术;(2)抗结核治疗加局部雾化治疗,通常用异烟肼、链霉素、地塞米松等,可增强局部药物浓度,但对远期气管、支气管狭窄发生率无明显降低;(3)抗结核治疗加纤支镜介入治疗,如微波、激光、高频电刀、球囊扩张支架植入等,受设备、人员等条件限制,广大边远地州、县级以下患者无条件接受治疗;(4)抗结核治疗加口服强的松辅助治疗<sup>[3]</sup>,对支气管结核有一定效果,但全身不良反应大;(5)抗结核治疗加纤支镜局部灌注治疗,通常用异烟肼、阿米卡星、左氧氟沙星、地塞米松等,为目前较常用的治疗方法,但给药间隔长,本研究采用布地奈德粉剂吸入的形式,给药

方便,可以每日给药,具有支气管、肺内浓度高而全身血药浓度低的特点。布地奈德是一种具有高效局部抗炎作用的糖皮质激素,其抗炎作用较可的松强约 1000 倍,它能增强内皮细胞、平滑肌细胞和溶酶体膜的稳定性,抑制免疫反应,抑制支气管收缩物质的合成和释放,从而减轻平滑肌的收缩反应,其作为糖皮质激素还通过抑制成纤维细胞活动和纤维细胞增生,减少胶原纤维和细胞间物质的形成,从而减轻或防止肉芽组织增生、纤维粘连和瘢痕形成<sup>[4]</sup>。布地奈德主要经肝首过代谢(约 90%),主要代谢物 6 $\beta$ -羟布地奈德和 16 $\alpha$ -羟泼尼松龙的活性不到布地奈德的 1%,因而其全身不良反应较其他糖皮质激素弱。笔者对比观察吸入布地奈德应用于支气管结核患者的治疗效果及安全性,发现布地奈德组症状缓解、支气管局部病灶吸收、X 线胸片病灶吸收均优于对照组,这可能是其促进炎症充血水肿的吸收,使浸润增殖的病灶缩小,间接扩张支气管,利于干酪样坏死物质排出,使管腔通畅,咳嗽症状明显减轻。理论上,早期使用肾上腺糖皮质激素,应能够抑制增强的免疫反应及变态反应,减少肉芽增殖型、瘢痕狭窄型支气管结核的发生<sup>[5]</sup>。本研究发现,布地奈德组局部病灶吸收优于对照组,且疗程结束 12 个月末无支气管狭窄加重,可能与上述机制有关。布地奈德首过效应高,全身血药浓度低,治疗组患者血糖、血压未出现异常;无肺部病灶播散;无口咽念珠菌感染等激素不良反应发生。本研究观察到布地奈德辅助治疗支气管结核有一定疗效,但因观察的患者数较少,布地奈德的临床疗效、安全性还有待进一步扩大样本量研究。

参 考 文 献

[1] 马均,朱莉贞,潘毓萱. 结核病. 北京:人民卫生出版社, 2006:252.  
[2] 刘长庭. 纤维支气管镜诊断治疗学. 北京:北京大学医学出版社, 2003:108-109.  
[3] 张耀亭,杨松,殷建团,等. 糖皮质激素治疗气管支气管结核的对照研究. 临床肺科杂志, 2010, 15(11): 1558-1559.  
[4] 何礼贤. 糖皮质激素在肺部感染辅助治疗中的应用. 同济大学学报(医学版), 2009, 30(3): 1-4.  
[5] 丁卫民,傅瑜. 支气管结核的诊断治疗评价. 中国防痨杂志, 2011, 33(11): 697-701.

(收稿日期:2012-11-12)

(本文编辑:郭萌)