

· 论著 ·

17 例耐药肺结核外科手术后治疗失败的原因分析

张静 岳淑敏 尹韶华 王冬冬 张金福 高微微

【摘要】 目的 分析耐药肺结核患者行外科手术治疗后失败的原因,以吸取经验和教训。**方法** 回顾分析 1992 年 10 月至 2014 年 10 月在北京胸科医院内科住院和门诊接诊的 17 例经胸外科手术治疗后治疗失败耐药肺结核患者,其中诊断多耐药肺结核(PDR-PTB)患者 1 例,耐多药肺结核(MDR-PTB)患者 9 例和广泛耐药肺结核(XDR-PTB)患者 7 例。胸外科进行病灶部位的肺叶切除 15 例和一侧全肺(患肺)手术切除 2 例。分别分析手术前和手术后耐药肺结核治疗是否规范与手术后治疗失败原因及转归。**结果** 术前 17 例和术后 16 例均使用了 2~3 种“可能敏感”的抗结核药物,术后另一例虽然选择了 4 种敏感药,但疗程仅 2 个月;其中有 4 例 MDR-PTB 患者术后抗结核药物治疗失败后,更换至少 4 种敏感药物的有效方案治疗后治愈;8 例术后反复应用不足 4 种敏感药的方案进行治疗而未治愈(其中 PDR-PTB 1 例并发糖尿病,反复治疗后转为 XDR-PTB;其他有 MDR-PTB 3 例,XDR-PTB 4 例);5 例(其中 MDR-PTB 2 例,XDR-PTB 3 例)术前和术后反复应用一线和二线抗结核药物,每次均不能组成有效的治疗方案,持续菌阳,治疗失败,和并发肺部感染和呼吸衰竭而死亡。**结论** 耐药肺结核患者手术前和手术后选择无效方案或采用有效方案而疗程不足,会增加手术后治疗失败的风险。

【关键词】 结核,肺/外科学; 抗药性,微生物; 抗药性,多药

Analysis on causes of failure cases underwent surgical treatment in 17 patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis
ZHANG Jing*, YUE Shu-min, YIN Shao-hua, WANG Dong-dong, ZHANG Jin-fu, GAO Wei-wei. * Emergency Department, Capital Medical University, Beijing Chest Hospital, Beijing 101149, China
Corresponding author: ZHANG Jin-fu, Email: Zjinfu1960@sina.com; GAO Wei-wei, Email: gwwjys@sina.com

【Abstract】 Objective To analyze the causes of failure cases underwent surgical treatment in order to learn experience and lesson from these cases with drug-resistant pulmonary tuberculosis. **Methods** We analyzed retrospectively 17 failure inpatients and outpatients with drug-resistant pulmonary tuberculosis underwent surgical treatment including 1 cases with polydrug-resistant pulmonary tuberculosis (PDR-PTB), 9 cases with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis (MDR-TB) and 7 cases with extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis (XDR-TB) admitted in Beijing Chest Hospital, Capital Medical University during Oct. 1992 to Oct. 2014. Lobectomy was carried out in 15 cases and one side pneumonectomy in 2 cases. We also analyzed whether the therapeutic regimen was standard before and after surgical treatment, the failure causes and the therapeutic outcomes. **Results** Two to three kinds probable susceptible antituberculosis drugs were given in 17 cases before surgical treatment and in 16 cases after surgical treatment. One case was given 4 kinds sensitive drugs after surgical treatment, but the duration was only two months. Four failure cases with MDR-TB got cure after changing the regimen with 4 kinds sensitive drugs. Eight cases were failure due to using repeatedly less than 4 kinds of sensitive drugs including one cases complicated with diabetes developed XDR-PTB, MDR-TB in 3 cases and XDR-PTB in 4 cases. Five cases including 2 cases with MDR-PTB and 3 cases with XDT-PTB given invalid regimen with first line and second line antituberculosis drugs repeatedly were failure with sputum smear positive and death due to pulmonary infection and respiratory failure. **Conclusion** Patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis receive invalid regime or valid regime but inadequate duration before and after surgical treatment will increase the risk of therapeutic failure after surgical treatment.

【Key words】 Tuberculosis, pulmonary/surgery; Drug-resistance, microbiologist; Drug-resistance, multiple

doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2016.07.008

基金项目:“十二五”国家科技重大专项(2013ZX10003009-001-007)

作者单位:101149 首都医科大学附属北京胸科医院急诊科(张静、张金福),临床中心(岳淑敏、高微微);内蒙古医科大学(尹韶华);济宁医学院(王冬冬)

通信作者:张金福,Email:Zjinfu1960@sina.com;高微微,Email:gwwjys@sina.com

外科手术是耐药肺结核患者综合治疗可以选择的重要辅助手段之一^[1-2],术前和术后有效的抗结核药物治疗方案、最佳的手术时机和足够的疗程是确保外科手术治疗成功的关键。没有足够的至少 4 种有效的药物(即敏感药物)进行术前和术后的治疗,或者手术时机选择过早,药物还没有起效,或者手术时机选择过晚,所剩敏感药物不足 4 种,则外科手术治疗的风险将会明显提高。为此,笔者总结和分析耐药肺结核患者术后失败原因,对其术前和术后化疗方案是否规范合理,从内科角度探讨外科手术治疗失败的原因。

资料和方法

一、研究对象

选择 1992 年 10 月至 2014 年 10 月首都医科大学北京胸科医院结核内科和门诊患者术前痰检诊断多耐药肺结核(PDR-PTB)患者 1 例,耐多药肺结核(MDR-PTB)患者 9 例和广泛耐药肺结核(XDR-PTB)患者 7 例,总计 17 例。男 12 例,女 5 例;年龄范围 17~44 岁,平均年龄(34.35±6.77)岁;原发耐药 7 例,继发耐药 10 例。17 例中术前并发反复咯血 2 例,并发脓气胸 3 例,并发糖尿病 1 例,无并发症 11 例;术后并发支气管瘘 4 例,胸壁切口瘘 1 例。其中,7 例术前和术后均在我院诊治,10 例由其他医院手术后治疗失败转我院治疗。胸外科行病灶空洞部位的肺叶切除 15 例和一侧全肺(患肺)切除 2 例。行 1 次胸外科手术 15 例、2 次 1 例、3 次 1 例。17 例患者均经过我院住院和门诊随访≥18 个月。手术后治疗失败 17 例,其中术后进行抗结核药物治疗失败后再更换有效抗结核药物治疗方案后治愈 4 例,术后抗结核药物治疗失败更换治疗方案仍然未治愈 8 例,术后反复抗结核药物治疗无效并发肺部感染和呼吸衰竭等死亡 5 例。17 例术后抗结核药物治疗失败患者的痰标本经过实验室检测,均确诊为 MDR-PTB 和 XDR-PTB。

二、诊断标准和疗效判定标准

1. 结核分枝杆菌检测:送检痰标本均采用改良罗氏培养法+菌种鉴定+药物敏感性试验(简称“药敏试验”),以及菌种鉴定后排除非结核分枝杆菌肺病;所有患者术前或术后均确诊为结核分枝杆菌复合群。

2. 耐药肺结核治愈和治疗成功率标准:参见《耐药结核病化学治疗指南(2015)》^[3]。

3. 手术治疗失败:是指手术后在手术切除部位

邻近的同侧肺组织 6 个月内又出现新的活动性结核病灶和(或)手术端的支气管出现结核性支气管的残端瘘或切口胸壁瘘,患者痰检结果均为涂阳培阳,菌种鉴定仍为结核分枝杆菌复合群。

4. “可能敏感”药:是指方案含有曾经应用过的药物,但患者治疗失败(如:PZA、Lfx、PAS、Pto 或 Am 等其中的 1~2 种药,曾应用时间在 2~6 个月左右)。

5. 耐多药结核病患者规范治疗或有效的治疗方案:是指对患者至少应用 4 种有效的(未曾应用过的)敏感的抗结核药物组成的方案,强化期至少 6 个月,术前和术后总疗程至少 18~24 个月。

6. 未常规应用药物:在本研究中是指利奈唑胺(Lzd)、氯法齐明(Cfz)和环丝氨酸(Cs),这 3 种药在 2009 年前由于时常缺货或价格昂贵,北京胸科医院未常规应用。

三、研究方法

选取 1992 年 10 月至 2014 年 10 月,笔者在临床和门诊见的部分耐药肺结核先内科治疗效果不佳转胸外科手术病灶肺叶或患肺切除,术后治疗失败的患者 17 例。行肺结核外科手术的患者的治疗上分为三步:内科治疗-外科手术-内科治疗。术后抗结核药物治疗失败 17 例患者,经过内科住院及门诊随访至少 18 个月。笔者分析该 17 例患者手术前的耐药性和治疗方案及手术后的耐药性和治疗方案,探讨手术前和手术后对患者的耐药性化疗是否规范(包括所用敏感药物品种及疗程),分析术后抗结核药物治疗失败的原因。

结 果

一、术后抗结核药物治疗失败经更换治疗方案后治疗成功的 4 例患者情况

4 例患者均为 MDR-PTB。这 4 例中有 3 例术前和术后治疗方案仍应用以往治疗失败的一线抗结核药物,致术后治疗失败。及时更换二线至少 4 种敏感药物后,治疗疗程达 12 个月以上后治愈。这 4 例中有 1 例,反复治疗 10 年,曾多次应用一线和二线药物治疗失败(期间手术治疗也失败),术后药敏试验结果显示对 E、Km、Am、Cm、Pto 敏感,其余全部耐药。国内没有进行 Lzd、Cs 和 Cfz 等药物的药敏试验,患者也未曾服用过此药。更换新的治疗方案 Lzd、Cs、Cfz、Cm 和 Mfx,治疗 6 个月空洞闭合,痰菌阴转,1 年后治愈。

上述 4 例患者的共性是开始术后抗结核药物治

疗方案中不足 4 种敏感药物(方案不合理),故开始均失败,后更改治疗方案,使得至少有 4 种有效的敏感药物组成的治疗方案(方案合理),疗程至少 1 年,最终均得到治愈。

二、术前和术后抗结核药物治疗方案欠规范致手术后治疗失败的 8 例患者情况

8 例患者中 PDR-PTB 1 例、MDR-PTB 3 例、XDR-PTB 4 例。其中 7 例为术前和术后化疗方案不规范,每次组成的抗结核药物治疗新方案中均不足 4 种敏感药,一般为 2~3 种“可能敏感药”,这 2~3 种“可能敏感药”中都是曾经反复应用过的药物,致手术治疗后抗结核药物治疗失败(其中有 1 例 PDR-PTB 并发糖尿病,反复治疗后转为 XDR-PTB)。另有 1 例术后化疗方案中虽然应用了 4 种敏感的二线药物,但仅用 2 个月即停药而导致失败,失败后又用 2~3 种“可能敏感药”,使得继续失败。

三、死亡患者术前和术后抗结核药物治疗情况

5 例患者死亡(MDR-PTB 2 例, XDR-PTB 3 例),死亡时间均在 2009 年之前。有 4 例术前曾反复内科治疗无效,致敏感药所剩无几,不足以组成一组有效的至少 4 种敏感药的合理方案;遂转外科手术,术后仍给予既往已用过的无效的药物(其中有 2 例术后仍给予已明确为耐药的一线药物,当时尚未出台耐多药结核病的规范治疗原则,错误认为虽然患者对 H、R 耐药,但是由于是杀菌药,所以术后继续应用),致手术后抗结核治疗失败,病情不断进展。另有 1 例应用 4 种可能敏感药,但是并发大咯血,行急诊手术,术后大约 10 d 患者又并发肺部感染和支气管残端瘘,术后仍痰菌阳性,导致治疗失败而死亡。

5 例死亡患者的共性是:不规范组合的一线 and 二线药物全部应用过,每次组合药物中均不足至少 4 种有效的或没有用过的 4 种敏感药或新药,致多次术前和术后化疗均失败。而且患者反复并发肺部其他细菌的感染,终因呼吸衰竭而死亡。

讨 论

有关耐药肺结核的手术时机、适应证和禁忌证的专家观点较多,一直存有争议^[4-6],尚未达到业内共识,特别是患者手术的最佳时机,术前和术后要用多少敏感药,以及多长疗程才能保证手术治疗的成功尚无明确定论^[7-11]。

本研究对先进行抗结核药物治疗效果不佳、再转外科行病灶肺叶或一侧患肺手术切除,最终还是

治疗失败的 17 例患者进行了回顾总结,提示耐药结核病行外科手术治疗不应作为常规的治疗措施,但可以作为综合治疗可选的措施之一。因为,术后抗结核药物治疗失败更换新的有效的(至少 4 种敏感药)方案,即使外科手术治疗失败,仍可扭转治疗失败而获得治疗的成功(本研究中有 4 例这样的患者)。也证明术后选择合理的有效方案对治疗成功很关键。

本组 8 例术后反复抗结核药物治疗失败的患者治疗过程提示:术前和术后没有选择至少 4 种敏感药组成有效方案,或者虽然应用方案合理(有 4 种敏感的二线药物)但疗程仅 2 个月,即敏感的药物不足或疗程不够这 2 个关键因素是导致术后抗结核药物治疗失败的主要原因。

本研究分析术前与术后化疗方案与手术预后的关系,结果可见手术治疗的成功与否很大程度上与术前和术后化疗方案强弱、是否合理及是否有足够的疗程密切相关。手术自然是要解决药物解决不了的“局限”问题,如慢性纤维化空洞和损毁肺等,而不能解决肉眼看不见的“潜伏”问题。对“潜伏”的肉眼看不见的“子灶”应要考虑;术后一定要有至少 4 种敏感药组成的有效治疗方案,且至少经过 1 年以上的治疗才能保证手术治疗的成功。如果术前内科治疗时间不充分(如要切除与病变相连的支气管结核未治疗稳定),手术时机未选好,则术后失败风险一样很高。这点与 WHO 2008 年版 XDR-PTB 患者处理指南中的第 7 章^[1]和 WHO 2014 年版耐药结核病管理指南(XDR-PTB 治疗)^[12]所述有所不同。上述指南提出:如果病变局限,可以考虑手术,并也指出 XDR 药物选择是非常有限的。药物选择有限,即没有足够敏感药物做保护,谈“可以考虑手术”是否欠妥(仅考虑了肉眼所见的局限问题,而没有更深入地考虑客观存在的肉眼看不见的“子灶”问题,即看不见“隐患”问题)?或者上述指南认为这些“子灶”或看不见的“隐患”菌量小,不需要太强的治疗,但实际从临床术后失败的情况来看是必须考虑的。因为肉眼看不见的原病灶邻近肺组织的微小病变在没有有效药物治疗的控制下,其病变将会逐渐由小变大而发展成为大的新病灶,致术后治疗失败。

早年肺结核外科治疗的禁忌证^[13]为“患有支气管结核、支气管狭窄等不宜手术”。也就是说 MDR-PTB 或 XDR-PTB 患者在没有有效地治疗支气管结核使其好转稳定的情况下,不宜手术。因为支气管断端的慢性结核性炎症没有充分有效的治疗则不易愈

合,否则将会出现支气管结核的残端瘘。本研究就有 4 例患者术后继发残端瘘。笔者站在内科角度认为:要避免结核性支气管残端瘘,就需要术前对支气管结核进行充分和有效的治疗,在要切除的支气管断端病变稳定后再做手术为宜。

在现阶段有相当部分医生(包括 WHO 耐药结核病治疗指南 2014 年版^[12])均认为,药物无法解决(没有足够敏感药,如 XDR)或敏感药不足 4 种不能组成有效的方案,才想到外科并转到外科手术采取“一切了之”的方法。而本研究结果提示:这种做法有很高的术后治疗失败风险。因此,外科医生提出将手术的窗口前移^[14],即不能等待内科反复治疗失败再选择做外科手术,如此所剩无几的抗结核敏感药物必将导致治疗失败的风险加大。这也是外科医生从失败中吸取的教训。但也要注意,虽然手术的窗口前移,而选择手术时间过早、病变尚未局限、支气管结核尚未稳定等,也一样会使得手术的风险加大。临床均可见到国内外 MDR 内科治疗 1~2 个月行手术病灶切除治疗后失败的患者。

综上所述,在患者心肺功能良好等具备外科手术条件的前提下,术前在治疗耐药肺结核患者时要达到至少 4 个基本条件:(1)要确保有效的(至少 4 种)敏感药物;(2)有活动性支气管结核时应该治疗至病灶稳定;(3)非切除的肺叶病灶必须稳定;(4)术前进行有效的抗结核药物治疗时间要达到 6 个月左右,术后抗结核药物治疗时间至少达 12 个月为宜。这是笔者从外科手术失败后获取的经验,也是当今值得探讨的观点,与文献报道略有不同^[15-17],但与我国上海肺科医院外科手术治疗所提出的手术前患者的基本条件大体相同^[18]。现阶段,在国内没有更多的上市新药(或组不成至少 4 种有效的敏感药物)的情况下,XDR-PTB 手术肺叶切除治疗应慎重。

本研究的不足之处为无法收集更多的 MDR-PTB 或 XDR-PTB 手术治疗成功的患者作为对照。

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: emergency update 2008. Geneva: World Health Organization, 2008.
- [2] 李亮,李琦,许绍发,等. 结核病治疗学. 北京:人民卫生出版社, 2013:103.
- [3] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2015). 中国防痨杂志, 2015, 37(5):463-464.
- [4] Dewan RK, Moodley L. Resurgence of therapeutically destitute tuberculosis: amalgamation of old and newer techniques. J Thorac Dis, 2014, 6(3):196-201.
- [5] Fox GJ, Mitnick CD, Benedetti A, et al. Surgery as an Adjunctive Treatment for Multidrug-Resistant Tuberculosis: An Individual Patient Data Metaanalysis. Clin Infect Dis, 2016, 62(7):887-895.
- [6] Dara M, Sotgiu G, Zaleskis R, et al. Untreatable tuberculosis: is surgery the answer? Eur Respir J, 2015, 45(3):577-582.
- [7] Langhammer B, Inci I, Weder W. Impact of surgical intervention in the treatment of pulmonary tuberculosis. Ther Umsch, 2011, 68(7):407-410.
- [8] 周逸鸣,姜格宁,丁嘉安. 耐药药肺结核的外科治疗. 中华结核呼吸杂志, 2011, 34(8):614-615.
- [9] Nakajima Y. The role and landscape of surgical treatment for mycobacteriosis. Kekkaku, 2011, 86(12):911-915.
- [10] Lejay A, Falcoz PE, Santelmo N, et al. Surgery for aspergiloma: time trend towards improved results? Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2011, 13(4):392-395.
- [11] Marrone MT, Venkataramanan V, Goodman M, et al. Surgical interventions for drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis, 2013, 17(1):6-16.
- [12] World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization, 2014:95.
- [13] 北京市结核病研究所内科研究室. 结核科手册. 北京:北京市结核病研究所, 1979:450.
- [14] 宋言峰,王旭,卢水华,等. “LTB-S”分类法和耐药药肺结核手术适应证探讨. 中国防痨杂志, 2012, 34(4):245-247.
- [15] 唐神结,许绍发,李亮. 耐药结核病学. 北京:人民卫生出版社, 2014:176-177.
- [16] Calligaro CL, Moodley L, Symons G, et al. The medical and surgical treatment of drug-resistant tuberculosis. J Thorac Dis, 2014, 6(3):186-195.
- [17] Mordant P, Henry B, Morel S, et al. Adjuvant surgical resection for multidrug-resistant tuberculosis: A review. Rev Mal Respir, 2014, 31(6):511-524.
- [18] Xie B, Yang Y, He W, et al. Pulmonary resection in the treatment of 43 patients with well-localized, cavitary pulmonary multidrug-resistant tuberculosis in Shanghai. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2013, 17(3):455-459.

(收稿日期:2016-03-24)

(本文编辑:范永德)