

• 论著 •

经纤维支气管镜局部灌注抗结核药物辅助治疗
空洞性肺结核的临床观察

赖宏智 李史来 陈伟生 黄钥藩

【摘要】 目的 探讨经纤维支气管镜(简称“纤支镜”)局部灌注给药治疗空洞性肺结核的临床价值。**方法** 选取 2011 年 1 月至 2014 年 12 月汕头市第三人民医院收治的 172 例确诊为初治空洞性肺结核的患者,采用随机数字表法分为对照组[采用常规抗结核(2H-R-Z-E/4H-R-E)治疗方案]和观察组(在对照组治疗方案基础上加用纤支镜引导局部灌注抗结核药物进行介入治疗)各 86 例。观察组因 1 例患者皮肤试验对对比剂过敏和 3 例门诊治疗失联而退组,对照组因 2 例资料不全和 2 例门诊治疗失联而退组,两组最终完成疗程患者均为 82 例。采用 χ^2 检验比较分析两组患者治疗第 1、2、6 个月末的结核病灶吸收率、空洞缩小率、痰结核分枝杆菌(MTB)阴转率,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。**结果** 治疗第 1 个月末,观察组与对照组的病灶吸收率、空洞缩小率、痰 MTB 阴转率分别为[61.0%(50/82), 43.9%(36/82)], [36.6%(30/82), 14.6%(12/82)], [79.3%(65/82), 61.0%(50/82)], 差异均有统计学意义($\chi^2 = 4.79, P = 0.035; \chi^2 = 40.71, P < 0.001; \chi^2 = 5.04, P = 0.026$);治疗第 2 个月末,观察组与对照组上述指标分别为[70.7%(58/82), 56.1%(46/82)], [50.0%(41/82), 24.4%(20/82)], [85.4%(70/82), 65.9%(54/82)], 差异均有统计学意义($\chi^2 = 3.85, P = 0.048; \chi^2 = 43.64, P < 0.001; \chi^2 = 8.47, P = 0.006$);治疗第 6 个月末,观察组与对照组上述指标分别为[85.4%(70/82), 70.7%(58/82)], [74.4%(61/82), 42.7%(35/82)], [93.9%(77/82), 82.9%(68/82)], 差异均有统计学意义($\chi^2 = 5.12, P = 0.026; \chi^2 = 38.31, P < 0.001; \chi^2 = 4.82, P = 0.027$)。**结论** 空洞性结核病灶辅以纤支镜局部灌注给药的疗效明显优于单纯化疗,有助于病灶吸收和空洞缩小、痰菌阴转,值得在临床上应用。

【关键词】 结核, 肺; 支气管镜检查; 综合疗法; 投药, 局部; 评价研究

Clinical observation on the adjuvant therapy of cavitory pulmonary tuberculosis by local instillation of antituberculosis drugs via bronchoscopy LAI Hong-zhi, LI Shi-lai, CHEN Wei-sheng, HUANG Yao-fan. Severe Ward of Internal Medicine, Third People's Hospital of Shantou City, Shantou 515073, China
Corresponding author: LI Shi-lai, Email: 2693337055@qq.com

【Abstract】 Objective To explore clinical value of the adjuvant therapy of cavitory pulmonary tuberculosis by local instillation of antituberculosis drugs via bronchoscopy. **Methods** One hundred and seventy-two cases with new cavitory pulmonary tuberculosis admitted in the Third People's Hospital of Shantou City were randomly divided into control group with routine antituberculosis treatment regimen (2H-R-Z-E/4H-R-E) and observation group based on the basic regimen of control group plus local instillation of antituberculosis drugs via bronchoscope during Jan. 2011 and Dec. 2014. There were 86 cases in each group. In observation group, 4 cases were withdrawn due to allergic to contrast media in one case and lost contact in 3 cases of outpatients. In control group, 4 cases were withdrawn due to incomplete data in two cases and lost contact in 2 cases of outpatients. Eighty-two cases in each group were confirmed finally. The rates of focus absorption, cavity shrinking and sputum negative conversion were compared and tested by Chi-square in the first, second and sixth month. $P < 0.05$ was considered significant difference statistically. **Results** At the end of the first month, the rates of focus absorption, cavity shrinking and sputum negative conversion were 61.0% (50/82), 36.6% (30/82) and 79.3% (65/82) in the observation group, and 43.9% (36/82), 14.6% (12/82) and 61.0% (50/82) in the control group, respectively. The difference of each rate was significant difference statistically ($\chi^2 = 4.79, P = 0.035; \chi^2 = 40.71, P < 0.001; \chi^2 = 5.04, P = 0.026$). At the end of the second month, the rates of focus absorption, cavity shrinking and sputum negative conversion were 70.7% (58/82), 50.0% (41/82) and 85.4% (70/82) in the observation group, and 56.1% (46/82), 24.4% (20/82) and 65.9% (54/82) in the control group, respectively. The difference of each rate was significant difference

statistically ($\chi^2=3.85, P=0.048; \chi^2=43.64, P<0.001; \chi^2=8.47, P=0.006$). At the end of the sixth month, the rates of focus absorption, cavity shrinking and sputum negative conversion were 85.4% (70/82), 74.4% (61/82) and 93.9% (77/82) in the observation group, and 70.7% (58/82), 42.7% (35/82) and 82.9% (68/82) in the control group, respectively. The difference of each rate was significant difference statistically ($\chi^2=5.12, P=0.026; \chi^2=38.31, P<0.001; \chi^2=4.82, P=0.027$). **Conclusion** The efficacy of the adjuvant therapy of cavitory pulmonary tuberculosis by local instillation of antituberculosis drugs via bronchoscopy is better than that of chemotherapy with antituberculosis drugs only. It is worthy of clinical application due to its helpful for focus absorption, cavity shrinking and sputum negative conversion.

【Key words】 Tuberculosis, pulmonary; Bronchoscopy; Combined modality therapy; Administration, topical; Evaluation studies

肺结核是严重危及全球公共卫生问题的慢性传染性消耗性疾病之一^[1],而空洞性肺结核是肺结核中比较严重的疾病类型,长期迁延不愈会导致肺组织广泛破坏,纤维组织大量增生,进一步导致肺叶或全肺收缩(“毁损肺”),已成为国际上公认的治疗难题。空洞性肺结核多由于干酪样坏死灶软化溶解引起,空洞内含有大量生长旺盛、代谢活跃的结核分枝杆菌(MTB),但抗结核药物很难在病灶内达到有效的最小抑菌浓度(MIC),使疾病迁延不愈,成为慢性传染源^[2]。治疗空洞性肺结核,关键要提高肺结核空洞内的药物浓度,而局部用药是提高局部药物浓度的有效方法。至 19 世纪 80 年代,随着纤维支气管镜(简称“纤支镜”)在临床上的广泛应用,经纤支镜介入治疗空洞性肺结核也逐步成为当前应用效果良好的医疗方法^[3-5]。为评估纤支镜介入治疗空洞性肺结核的安全性及疗效,汕头市第三人民医院对此进行了专题研究,现分析报告如下。

资料和方法

一、患者资料

1. 患者一般情况:汕头市第三人民医院 2011 年 1 月至 2014 年 12 月收治的确诊为初治空洞性肺结核且符合纳入标准的患者 172 例,采用随机数字表法分为对照组[采用常规抗结核药物化疗(2H-R-Z-E/4H-R-E)]和观察组(在对照组治疗方案的基础上加用纤支镜引导局部灌注抗结核药物凝胶进行介入治疗)各 86 例。观察组患者中有 1 例皮肤试验显示对对比剂过敏和 3 例门诊失联而退组,对照组有 2 例资料不全和 2 例门诊失联而退组,最终完成疗程而纳入分析的两组患者均为 82 例。164 例患者中男 102 例(62.2%),女 62 例(37.8%);年龄 24~62 岁,平均(36.4±14.2)岁;病程 2~17 个月,平均(12.6±4.9)个月。观察组中男 49 例,女 33 例,年龄 25~60 岁,平均(34.1±6.2)岁;病程 3~15 个月,平均(11.8±3.2)个月。对照组中男 51 例,女 31 例,年龄 24~62 岁,平均(36.5±5.3)岁;病程

2~17 个月,平均(11.8±3.2)个月。两组患者的平均病程、年龄和性别等方面差异无统计学意义($\chi^2=1.78, P=0.326; t=0.53, P=0.615; t=0.87, P=0.324$),两组患者具有可比性。

2. 患者纳入和排除标准^[6]:(1)所有患者临床症状稳定,临床表现以消瘦、咳嗽、咯痰、盗汗、午后潮热或低热等为主,无咯血、呼吸困难;(2)所有患者均未使用过抗结核药物或抗结核药物治疗<1 个月,痰涂片和(或)痰培养抗酸杆菌检测阳性;(3)均有完整的胸部 X 线摄影及 CT 扫描等影像学资料,单个或多个空洞位于一侧肺内(因介入疗程观察时间仅为 4~8 周,两侧空洞患者不能够同时行介入治疗,会增加观察时间,故本研究只选择单侧空洞性肺结核);(4)无并发严重肝、肾、心脏等重要脏器疾病,无并发矽肺、糖尿病、癫痫,无精神病史、免疫抑制性疾病等,未使用免疫抑制剂;(5)肺外结核和毁损肺患者除外;(6)对于治疗方式的选择,患者均签署了知情同意书,并经我院医学伦理委员会批准[汕市三院(2010)7 号]。

二、研究方法

1. 对照组患者的治疗方案及使用药物:对照组患者采用常规抗结核药物化疗方案(2H-R-Z-E/4H-R-E),使用的药物为:异烟肼(H:300 mg/次,1 次/d,口服;广东汕头金石制药总厂提供,批准文号:国药准字 H44021082);利福平(R:600 mg/次,1 次/d,口服;广东华南药业有限公司提供,批准文号:国药准字 H44020771);吡嗪酰胺(Z:750 mg/次,2 次/d,口服;广东华南药业有限公司提供,批准文号:国药准字 H51020876);乙胺丁醇(E:25 mg/kg,1 次/d,口服;江苏普华克胜药业有限公司提供,批准文号:国药准字 H2304132)。

2. 观察组患者的治疗方案及使用药物:观察组患者采用的治疗方案为在对照组治疗方案的基础上加用纤支镜引导局部灌注抗结核药物凝胶介入治疗(1~2 次/周),抗结核药物凝胶组成:每 100 ml 生理盐水加入利福霉素钠注射液(哈药集团三精制药股

份有限公司提供,批准文号:国药准字 H20045893) 0.5 μg 、异烟肼注射液(天津金耀药业有限公司提供,批准文号:国药准字 H12020970)0.6 μg 、吡嗪酰胺胶囊(沈阳红旗制药有限公司提供,批准文号:国药准字 H21022352)1.0 μg 配制成悬浊液凝胶。观察组行介入治疗的疗程为 4~8 周。具体操作方法:患者均进行常规术前准备,行咽部、喉部、声带麻醉后,平卧于手术台。根据胸部 CT 扫描图像大致确定空洞所在叶、段。纤支镜经鼻腔(如鼻腔不能通过可经口腔)插入气管,至靶支气管段开口,在 X 线摄影直视下引入导丝、导管并插入空洞内,退出导丝、保留导管,从导管中注入泛影葡胺 5 ml 进行观察,证实为靶空洞后注入抗结核药物凝胶(根据 CT 造影扫描下测量空洞容量大小、计算注入量,注入时还要根据注入压力和纤支镜下观察凝胶液面调整注入量,一般每个空洞 5~7 ml 凝胶)并进行 X 线摄影以保存资料,再退出导管及纤支镜。介入治疗每 1~2 周进行 1 次,如为多发空洞,尽可能每次对每个空洞均灌注药物凝胶。

3. 观察指标:(1)痰涂片培养及药物敏感性试验(简称“药敏试验”):所有患者均于临床治疗之前留取痰涂片 3 次、痰培养 1 次,阳性者均再做 MTB 体外药敏试验 1 次;治疗后每个月复检痰涂片 3 次至疗程结束,分别在第 1、2、6 个月末检测痰培养,阳性者均再做 MTB 体外药敏试验,观察痰菌阴转情况。(2)治疗前影像学检查:经胸部 X 线摄影和 CT 扫描,所有患者肺部均有结核病灶和单个或多个空洞位于一侧肺内,治疗后第 1、2、6 个月末进行 CT 扫描复查。(3)实验室诊断:治疗的前 2 个月强化期中,每 2 周对患者进行血、尿常规,以及肝肾功能、红细胞沉降率检查,巩固期时则每月进行上述指标检查,直至疗程结束。(4)临床症状的变化:观察并记录两组患者常规治疗及介入治疗后临床症状的变化情况。

4. 疗效判定标准:依据 2005 年中华医学会《临床诊疗指南(结核病分册)》制定的标准评定疗效^[6]。(1)细菌学判断标准:痰涂片以连续 2 个月痰菌阴性

且不再复阳为阴转;培养 1 次阴性为阴转。(2)影像学判断标准:病变范围以所有病灶面积相加后占有肺面积的比例来计算。① 病灶(肺部有实变影或磨玻璃样影等)吸收情况判断。显著吸收:病灶面积吸收 \geq 原病灶面积的 1/2;吸收:病灶面积吸收 $<$ 原病灶面积的 1/2;不变:病灶面积无明显改变;恶化:病灶面积扩大或出现新病灶面积。② 治疗后空洞转归情况判断。闭合:空洞闭合;缩小:空洞缩小 \geq 原空洞直径的 1/2;不变:空洞缩小或增大 $<$ 原空洞直径的 1/2;增大:空洞增大 $>$ 原空洞直径的 1/2。病灶吸收:显著吸收+吸收;空洞缩小:空洞闭合+缩小。

三、统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件进行数据的统计学分析,两组间各种率的比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、两组患者的疗效比较(表 1)

治疗后第 1、2、6 个月末,观察组的病灶吸收率、空洞缩小率、痰 MTB 阴转率明显优于对照组(P 值均 <0.05)。治疗后第 1、2、6 个月末,观察组结核病灶吸收有效患者分别为 50 例(显著吸收 23 例+吸收 27 例)、58 例(显著吸收 25 例+吸收 33 例)、70 例(显著吸收 27 例+吸收 43 例);空洞缩小患者分别为 30 例(空洞闭合 22 例+缩小 8 例)、41 例(空洞闭合 28 例+缩小 13 例)、61 例(空洞闭合 44 例+缩小 17 例)。对照组的病灶吸收有效患者分别为 36 例(显著吸收 18 例+吸收 18 例)、46 例(显著吸收 26 例+吸收 20 例)、58 例(显著吸收 35 例+吸收 23 例);空洞缩小患者分别为 12 例(空洞闭合 6 例+缩小 6 例)、20 例(空洞闭合 15 例+缩小 5 例)、35 例(空洞闭合 23 例+缩小 12 例)。

二、两组患者治疗 6 个月内出现的药物不良反应情况

观察组和对照组分别有 10 例(12.2%)和 9 例(11.0%)出现呕吐和恶心等胃肠道不良反应或一过

表 1 两组各 82 例患者治疗第 1、2、6 个月末的疗效情况

组别	病灶吸收			空洞缩小			痰 MTB 阴转		
	1 个月末	2 个月末	6 个月末	1 个月末	2 个月末	6 个月末	1 个月末	2 个月末	6 个月末
观察组	50(61.0)	58(70.7)	70(85.4)	30(36.6)	41(50.0)	61(74.4)	65(79.3)	70(85.4)	77(93.9)
对照组	36(43.9)	46(56.1)	58(70.7)	12(14.6)	20(24.4)	35(42.7)	50(61.0)	54(65.9)	68(82.9)
χ^2 值	4.79	3.85	5.12	40.71	43.64	38.31	5.04	8.47	4.82
P 值	0.035	0.048	0.026	<0.001	<0.001	<0.001	0.026	0.006	0.027

注 病灶吸收:显著吸收+吸收;空洞缩小:空洞闭合+缩小;表中括号外数值为“患者例数”,括号内数值为“率(%)”

性丙氨酸转氨酶轻度升高,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.09, P = 0.763$),均无严重并发症发生。经对症治疗后上述不良反应好转,均完成治疗疗程。

讨 论

全球结核病疫情呈逐年上升趋势,每年大约有 25 万例患者死于结核病,肺结核空洞多为结核干酪样坏死病变液化后形成,并与外界相通,形成影像学上的空洞性改变^[6]。空洞性肺结核 MTB 生长繁殖活跃,排菌量大,长期排菌的空洞性肺结核是一个不容忽视的重要慢性传染源;由于空洞病灶周围有一层厚薄不均的外壁且被纤维组织包裹,形成空洞壁的屏障作用,导致空洞内药物浓度很低,单纯全身化疗对病灶腔内的 MTB 不能充分发挥杀菌、抑菌作用^[1],这是造成肺结核空洞难以治愈的重要原因^[7-8]。如何有效地治疗空洞性肺结核,避免结核病的蔓延、找寻新的治疗方法治愈空洞性肺结核患者,是目前迫切需要解决的难题。由于支气管镜在临床上广泛应用,利用支气管镜介入技术治疗肺结核也得到较快发展^[9-10]。近年来,有些学者采用经皮肺穿刺注射抗结核药物治疗空洞性肺结核,也取得了较满意的效果^[10-11]。虽然经皮肺穿刺局部注射抗结核药物配合全身化疗对于空洞性肺结核能提高疗效,但技术要求较高,所需费用昂贵,加之创伤较大,其临床应用受到一定的限制^[12]。而且有研究表明,支气管镜介入比经皮肺穿刺技术治疗空洞性肺结核安全性高,赵丽玲等^[13]报道纤支镜检查气胸的发生率为 0.96%;廖美焱等^[14]在相关研究中指出 CT 引导肺穿刺的气胸发生率为 17%。可见,利用纤支镜介入治疗空洞性肺结核比经皮肺穿刺局部注射抗结核药物治疗空洞性肺结核有一定的优势。

本研究结果显示,治疗第 1 个月末、治疗第 2 个月末、治疗第 6 个月末观察组与对照组的病灶吸收率、空洞缩小率、痰 MTB 阴转率差异均有统计学意义(表 1);说明观察组的病灶吸收率、空洞缩小率、痰 MTB 阴转率均明显优于对照组。由此可见,观察组利用纤支镜局部灌注含有高浓度 INH+RFP+PZA 抗结核药物凝胶对空洞性肺结核行介入治疗,不但使抗结核药物与空洞内的 MTB 直接接触,且能够提高局部抗结核药物的治疗浓度,可有效杀灭空洞内的 MTB;另外,抗结核药物凝胶可以缓慢释放,在空洞内停留时间长,可减少介入治疗次数,而疗效不受影响。本研究介入治疗的时机都选择至少进行全身化疗 2 周后进行,因为经过有效的全身抗

结核药物治疗后可使患者病情稳定,再经纤支镜介入治疗可防止或减少 MTB 的播散。本研究说明,采用基础治疗方案辅以纤支镜局部灌注抗结核药物凝胶对初治空洞性肺结核患者进行介入治疗能够取得明显的疗效。

本研究还显示,观察组和对照组分别有 10 例(12.2%)和 9 例(11.0%)出现呕吐和恶心等胃肠道不良反应,或一过性丙氨酸转氨酶轻度升高,均无严重并发症发生。经对症治疗后上述不良反应好转,患者均能够完成疗程。提示观察组的治疗方案对抗结核诊疗的安全性无明显影响($\chi^2 = 0.09, P = 0.763$)。

综上所述,采用基础化疗方案加经纤支镜局部灌注给药治疗初治空洞性肺结核患者的疗效明显优于单纯化疗,并发症发生少且无严重并发症发生,值得在临床上应用。当然,应用纤支镜局部灌注抗结核药物凝胶介入治疗空洞性肺结核虽然取得一些进展,但也遇到很多困难和挑战,如介入治疗药物的选用和剂型、介入治疗时机的选择、介入治疗间隔的时间、介入治疗的次数等还需要进行进一步探索。

参 考 文 献

- [1] 郭少贤,廖星明. CT 在空洞型肺结核诊断中的应用. 临床医学工程, 2010, 17(2): 73-74.
- [2] 闫瑞冬. CT 引导下经皮肺穿刺介入治疗空洞型肺结核 36 例临床观察. 临床肺科杂志, 2013, 18(4): 760.
- [3] 唐神结. 耐药结核病防治手册. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 75-156.
- [4] 唐神结, 许绍发, 李亮. 耐药结核病学. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 126-287.
- [5] 唐神结, 高文. 临床结核病学. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 191-200.
- [6] 中华医学会. 临床诊疗指南(结核病分册). 北京: 人民卫生出版社, 2005: 80-86.
- [7] 卢玉山, 邓辉. 经纤维支气管镜介入灌注治疗复治涂阳空洞型肺结核的疗效. 南昌大学学报(医学版), 2005, 45(2): 96-97.
- [8] 曹思哲, 杨新军. CT 引导下经皮肺穿介入术治疗空洞性肺结核 100 例疗效分析. 临床肺科杂志, 2009, 14(10): 1381-1382.
- [9] 冯通明, 吴智龙, 张锡林. 清醒镇静下经纤支镜辅助介入治疗空洞型肺结核. 广东医学, 2007, 28(9): 1476-1478.
- [10] 唐神结. 结核病临床诊治进展年度报告(2013). 北京: 人民卫生出版社, 2014: 93-176.
- [11] 唐神结, 肖和平, 李红, 等. 经皮肺穿刺注射药治疗耐药肺结核空洞的近远期疗效观察. 中国防痨杂志, 2009, 31(2): 94-99.
- [12] 唐神结, 肖和平. 肺结核的介入治疗. 中国防痨杂志, 2003, 25(2): 113-116.
- [13] 赵丽玲, 邵萍, 王建峰, 等. 纤维支气管镜检查的并发症及防治. 宁夏医学杂志, 2011, 33(8): 733-734.
- [14] 廖美焱, 周云峰, 田志雄, 等. CT 引导下经皮肺穿刺切割活检术后并发症的相关因素分析. 武汉大学学报(医学版), 2009, 30(6): 778-783.

(收稿日期: 2016-12-13)

(本文编辑: 孟莉 薛爱华)