

结核性胸膜炎并发胸膜结核瘤的影响因素探讨

周柳青 邹丹凤 范琳

【摘要】 目的 探讨结核性胸膜炎并发胸膜结核瘤的危险因素。**方法** 选取 2014 年 3 月至 2016 年 3 月同济大学附属上海市肺科医院结核科连续收治的诊断为首治结核性胸膜炎的 415 例患者作为研究对象。收集研究对象入院时胸腔积液的细胞分类、腺苷脱氨酶(ADA)、蛋白、葡萄糖、乳酸脱氢酶(LDH)水平,以及胸部 CT 扫描特征;记录随访疗程中是否出现胸膜结核瘤,以及胸膜结核瘤发生的部位、个数,治疗方案是否调整、如何调整,是否发生药物不良反应,方案调整原因;记录所有研究对象的实际疗程、胸膜结核瘤吸收变化的情况及最后的治疗转归情况。所有研究对象均随访到疗程结束。**结果** 415 例患者中,并发胸膜结核瘤者 209 例(50.4%),中位年龄为 29(23~39)岁,较未并发者的中位年龄[38(26~57)岁]低,差异有统计学意义($Z=5.00, P<0.05$)。并发胸膜结核瘤患者中使用非标准化方案治疗者占 42.6%(89/209),高于未并发者的 29.6%(61/206),差异有统计学意义($\chi^2=7.56, P=0.006$)。初治标准方案由于药物不良反应而调整药物者发生胸膜结核瘤的比率(32.5%, 62/191)高于未并发者(21.2%, 33/156),差异具有统计学意义($\chi^2=4.97, P=0.030$);并发胸膜结核瘤后给予变更原方案强化治疗者 98 例,疗程结束时有 90 例胸膜结核瘤病灶显著吸收(91.8%);治疗方案未变更者 104 例,在疗程结束时有 89 例胸膜结核瘤病灶显著吸收(85.6%),两者相比,差异无统计学意义($\chi^2=1.39, P>0.05$)。**结论** 年龄较轻及治疗中使用非标准方案可能是结核性胸膜炎并发胸膜结核瘤的影响因素。结核性胸膜炎患者并发胸膜结核瘤后,继续给予原强化方案治疗,疗程适当延长,可使大多数胸膜结核瘤获得明显吸收。

【关键词】 结核, 胸膜; 结核瘤; 危险因素; 病例对照研究

Discussion on the risk factors for tuberculous pleurisy complicated with pleural tuberculoma ZHOU Liu-qing*, ZOU Dan-feng, FAN Lin. Clinic and Research Center of Tuberculosis, Shanghai Key Lab of Tuberculosis, Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University School of Medicine (* On-the-job graduate student), Shanghai 200433, China Corresponding author: FAN Lin, Email: fanlinsj@163.com

【Abstract】 Objective To discuss the risk factors for tuberculous pleurisy complicated with pleural tuberculoma. **Methods** A total of 415 patients with the diagnosis of tuberculous pleurisy were enrolled in the tuberculosis department in Shanghai Pulmonary Hospital of Tongji University School of Medicine from March 2014 to March 2016. The cell classification of pleural effusion, levels of adenosine deaminase (ADA), protein, glucose, and lactate dehydrogenase (LDH), and chest CT scan findings were collected from the subjects. It was recorded whether the presence of pleural tuberculoma during treatment, the location and number of pleural tuberculoma, whether the treatment plan was adjusted and how to adjust, whether adverse drug reactions occurred or not, and the reasons for the adjustment of the regimen. The actual course of treatment, the absorption status of pleural tuberculoma and the final outcome were recorded. All subjects were followed up until end of treatment. **Results** Of the 415 cases, pleural tuberculoma was found in 209 (50.4%) cases. The median age of patients with pleural tuberculoma (29 (23–39) years) was lower than that of patients without pleural tuberculoma (38 (26–57) years); the difference was statistically significant ($Z=5.00, P<0.05$). The proportion of patients treated with non-standardized regimen in patients with pleural tuberculoma was higher (42.6% (89/209)) than that in patients without pleural tuberculoma (29.6% (61/206)); the difference was statistically significant ($\chi^2=7.56, P=0.006$). Among the patients with adjusted regimen due to adverse reaction after initial standard regimen treatment, the rate of patients complicated by pleural tuberculoma was higher (32.5%, 62/191) than that (21.2%, 33/156) of patients not complicated by pleural tuberculoma; the difference was statistically significant ($\chi^2=4.97, P=0.030$). After the occurrence of

doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2017.11.007

基金项目:上海市科委科研资助项目(14411966500)

作者单位:200433 同济大学附属上海市肺科医院结核病临床研究中心 上海市结核(肺)重点实验室[周柳青(在职研究生)、邹丹凤、范琳]; 上海市东海老年护理医院(周柳青)

通信作者:范琳, Email: fanlinsj@163.com

pleural tuberculoma, 98 cases had got intensified treatment, 90 cases of whom were significantly absorbed (91.8%) at the end of the course. Among 104 cases with no change in the regimen, 89 cases had got tuberculoma completely absorbed (85.6%); there was no significant difference between the two groups ($\chi^2 = 1.39$, $P > 0.05$).

Conclusion Younger age and non-standard regimen in treatment may be the risk factors for tuberculous pleurisy complicated with pleural tuberculoma. After occurrence of pleural tuberculoma, the pleural tuberculoma in most cases will be able to be significantly absorbed by continued original intensive regimen and appropriately prolonged course.

【Key words】 Tuberculosis, pleural; Tuberculoma; Risk factors; Case-control studies

我国是全球结核病高负担国家之一,结核性胸膜炎是结核病最常见的临床类型之一。近年临床工作中发现,诊断为结核性胸膜炎的患者在给予积极的胸腔积液引流、抗结核药物治疗后,在治疗随访过程中有越来越多的患者发生胸膜结核瘤^[1],增加了治疗难度,给临床进一步的诊治带来困惑;且部分胸膜结核瘤吸收缓慢,容易造成治疗失败及停药后的复发,不利于其预后。笔者曾进行过小样本量的前瞻性临床研究^[2],对 101 例采用初治标准方案治疗的结核性胸膜炎患者进行治疗随访,发现 51 例(50.5%)发生了胸膜结核瘤,提示结核性胸膜炎在胸腔积液引流时彩色超声(简称“彩超”)检查显示的胸腔积液分隔、胸腔积液乳酸脱氢酶(LDH)升高、治疗随访时胸膜增厚明显是发生胸膜结核瘤的危险因素。

在上述研究的基础上,笔者进行了连续性大样本、回顾性研究,将同济大学附属上海市肺科医院结核科连续收治的结核性胸膜炎患者的所有临床数据进行分析,以期能总结出发生胸膜结核瘤的影响因素、最佳治疗方案及疗程,提高结核性胸膜炎的治疗成功率。

对象和方法

1. 研究对象:收集 2014 年 3 月至 2016 年 3 月期间我院结核科连续收治的诊断为初治结核性胸膜炎的患者作为研究对象,共计 415 例。中位年龄 32(24~50)岁;男 280 例(67.5%),女 135 例(32.5%)。

2. 入选标准:拟诊为“胸腔积液待查”入院的患者,且结合临床症状、体征、胸腔积液常规及生化检测、血清免疫学、影像学、诊断性治疗等特征临床诊断为初治结核性胸膜炎作为入选标准,诊断标准参照中华医学会编著的《临床诊疗指南:结核病分册》^[3]。排除入院时已经发生的胸膜结核瘤、非初治结核病、并发 HIV 感染、胸腔抽液未成功、缺乏胸腔积液检测结果、胸腔积液诊断未明确、出院后未在本院门诊长期随访及缺乏随访资料的患者。研究通过

上海市肺科医院伦理委员会的审查,审查编号 K17-139。

3. 资料收集:收集研究对象入院时胸腔积液的细胞分类,腺苷脱氨酶(ADA)、蛋白、葡萄糖、乳酸脱氢酶(LDH)水平,胸部 CT 扫描特征;记录随访中是否出现胸膜结核瘤,以及胸膜结核瘤发生的部位、个数,治疗方案是否调整、如何调整,是否发生药物不良反应,方案调整原因;记录所有研究对象的实际疗程、胸膜结核瘤吸收变化的情况及最后的治疗转归情况。所有研究对象均随访到疗程结束。

4. 评价标准:在抗结核药物治疗过程中,通过胸部 CT 扫描测量并观察胸膜结核瘤的转归情况。参考肺结核的影像学评价标准,本研究的评价标准为:(1)“显著吸收”指患者经治疗后,胸膜结核瘤吸收缩小在 50%~80%以上;(2)“有效”指病灶吸收在 30%~50%;(3)“无效”指患者胸膜结核瘤的缩小程度小于 30%或无明显缩小;(4)“恶化”指患者胸膜结核瘤的直径呈现增大或个数增多的趋势。

5. 统计学分析:应用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析。计量资料符合正态分布者,采用“ $\bar{x} \pm s$ ”表示;不符合正态分布者,采用“中位数(四分位数)[$M(Q_1 \sim Q_3)$]”表示;组间资料比较,符合正态分布者,采用两独立样本 t 检验;不符合正态分布者,采用 Mann-Whitney U 秩和检验。计数资料的比较采用 χ^2 检验;均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基本情况:415 例研究对象中,并发胸膜结核瘤者 209 例(50.4%),未并发者 206 例(49.6%)。患者并发胸膜结核瘤的中位时间为抗结核药物治疗后 3(2~4)个月。并发胸膜结核瘤者中胸膜结核瘤与结核性胸膜炎发生在同侧者 184 例(88.0%),发生在不同侧者 5 例(2.4%);20 例(9.6%)为双侧结核性胸膜炎患者,胸膜结核瘤发生在一侧者为 18 例,双侧都发生者为 2 例。并发胸膜结核瘤患者中,发生单一胸膜结核瘤者 139 例(66.5%),发生 2 个胸膜瘤者 52 例(24.9%),发生 3 个以上者 18 例

(8.6%); 并发部位为左上 40 例、左下 51 例、右上 32 例、右中 47 例、右下 91 例, 发生最多部位为右下。

209 例并发胸膜结核瘤患者的中位年龄为 29 (23~39) 岁, 较未并发者的中位年龄[38(26~57) 岁]低, 差异有统计学意义($Z=5.00, P<0.05$)。并发胸膜结核瘤组中男性有 138 例(138/209, 66.0%), 未并发组男性有 142 例(142/206, 68.9%), 差异无统计学意义($\chi^2=0.28, P>0.05$)。并发胸膜结核瘤者与未并发者相比, 并发肺结核、肺外结核、糖尿病, 以及使用激素等情况的差异无统计学意义; 而并发高血压、冠心病的构成比低于未发生胸膜结核瘤者, 差异有统计学意义。全程观察所有患者的治疗方案发现, 治疗中由于各种原因使用非标准化方案者并发胸膜结核瘤的构成比高于未并发者, 差异具有统计学意义; 并发胸膜结核瘤者总的疗程要长于未并发者, 差异有统计学意义, 见表 1。

2. 结核性胸膜炎标准方案调整与否对胸膜结核瘤发生的影响: 415 例研究对象中以 H-R-E-Z (H: 异烟肼; R: 利福平; E: 乙胺丁醇; Z: 吡嗪酰胺) 为标准初治方案者为 347 例。347 例患者并发胸膜结核瘤者 191 例(191/347, 55.0%), 在发生胸膜结核瘤之前因药物性肝损伤、药物性过敏、白细胞减少等不良反应调整方案者 62 例, 未调整方案者 129

例, 调整方案者中, 因药物性肝损伤调整者 41 例, 因药物性过敏调整者 13 例, 因其他因素调整者 8 例。在未并发胸膜结核瘤的 156 例患者中, 因药物不良反应调整方案者 33 例(包括药物性肝损伤 17 例、药物性过敏 8 例、其他因素 8 例)。分析显示, 标准初治方案在疗程中由于药物不良反应调整方案者并发胸膜结核瘤的比例(32.5%, 62/191)高于未并发者(21.2%, 33/156), 差异具有统计学意义($\chi^2=4.97, P=0.030$)。

3. 结核性胸膜炎并发胸膜结核瘤的治疗转归: 在并发胸膜结核瘤的 209 例患者中, 起初使用 H-R-E-Z 标化方案者, 经抗结核药物治疗后显著吸收者占 88.0%(184/209), 疗程中位数为 9(7~11)个月。并发胸膜结核瘤后予变更原方案强化治疗者为 98 例, 疗程结束时有 90 例胸膜结核瘤显著吸收(91.8%); 治疗方案未变更者 104 例, 6 个月内病灶显著吸收者为 62 例(59.6%), 在疗程结束时有 89 例胸膜结核瘤显著吸收(85.6%); 因药物不良反变更原方案为减弱治疗者(减少药量改为二线抗结核药物)为 7 例, 疗程结束时治疗效果为无效和恶化。并发胸膜结核瘤后变更方案强化治疗及不改变方案继续治疗者胸膜结核瘤显著吸收率相差不大[91.8%(90/98), 85.6%(89/104)], 差异无统计学意义($\chi^2=1.39, P>0.05$)。

表 1 不同临床指标及治疗情况在并发胸膜结核瘤与未并发的结核性胸膜炎患者中的分布情况

临床指标	并发胸膜结核瘤组 (209 例)	未并发胸膜结核瘤组 (206 例)	统计检验值	P 值
并发症				
肺结核[例(比率, %)]	144(68.9)	131(63.6)	$\chi^2=1.08$	0.299
肺外结核[例(比率, %)]	15(7.2)	12(5.8)	$\chi^2=0.13$	0.719
糖尿病[例(比率, %)]	13(6.2)	19(9.2)	$\chi^2=0.93$	0.336
高血压[例(比率, %)]	8(3.8)	25(12.1)	$\chi^2=8.68$	0.003
冠心病[例(比率, %)]	2(1.0)	12(5.8)	$\chi^2=6.12$	0.013
胸腔积液生化指标				
ADA[U/L, $M(Q_1\sim Q_3)$]	67.30(55.55~83.05)	62.15(47.80~81.80)	$Z=1.93$	0.054
LDH[U/L, $M(Q_1\sim Q_3)$]	425.00(309.00~633.00)	407.50(274.00~663.25)	$Z=1.00$	0.320
葡萄糖[mmol/L, $M(Q_1\sim Q_3)$]	4.70(3.60~5.70)	4.85(3.50~6.00)	$Z=0.53$	0.600
蛋白[g/L, $M(Q_1\sim Q_3)$]	52.00(46.00~56.00)	51.00(45.00~55.00)	$Z=1.57$	0.118
治疗情况				
使用糖皮质激素[例(比率, %)]	104(49.8)	118(57.3)	$\chi^2=2.07$	1.151
未使用标化方案[例(比率, %)]	89(42.6)	61(29.6)	$\chi^2=7.56$	0.006
总疗程[月, $M(Q_1\sim Q_3)$]	12.00(12.00~16.00)	12.00(12.00~12.00)	$Z=6.68$	0.000

讨 论

近年临床观察发现,胸膜结核瘤的发病率越来越高,受到许多学者的关注^[4-6],但关于胸膜结核瘤的临床研究报道尚为数不多。本研究通过连续性、大样本的回顾性研究发现胸膜结核瘤具有一定的临床特征。

首先,结核性胸膜炎并发胸膜结核瘤的患者以青壮年多见,我院统计总体发生率高达 50.4%;发生中位时间为抗结核药物治疗后的 3(2~4)个月,大多在结核性胸膜炎抗结核药物治疗的 6 个月内发生;从发生人群来看,除了年龄偏年轻化,结果还显示,并发高血压、冠心病的患者发生胸膜结核瘤的比例低于无并发者,此与胸膜结核瘤发生人群年龄偏低具有一致性。从胸膜结核瘤的发生部位及影像学特征分析,其最具特征性的影像学表现为病灶中央密度较低,边缘强化,CT 对胸膜结核瘤的诊断效果优于 X 线胸片^[8]。从本研究的结果分析,绝大部分的胸膜结核瘤发生与胸膜炎部位一致,位于同侧,与结核性胸膜炎发生不同侧者仅占 2.4%,且以单一发生多见,单侧发生 2 个胸膜结核瘤的也不少见,与文献报道相符^[7]。

其次,从胸膜结核瘤发生的影响因素进行分析。并发胸膜结核瘤与否与治疗初期胸腔积液检测的生化指标诸如 ADA、LDH、蛋白、葡萄糖等无明显相关性,也与患者抗结核化疗期间是否同时服用糖皮质激素无相关性;与全程使用非标准化方案有关,非标准化方案的使用与特殊人群、药物不良反应等的发生有关,将标准化方案调整为非标准化方案容易并发胸膜结核瘤。本研究结果显示,全程使用 H-R-E-Z 方案治疗时可以减少胸膜结核瘤的发生。提示通过延长疗程,治疗方案不变,对胸膜结核瘤治疗亦有很好的疗效。然而对于初始为标准化方案,后期因出现药物性肝损伤、药物过敏等不良反应调整方案时,胸膜结核瘤的发生率将提高,考虑与抗结核药物强度不够有关。提示结核性胸膜炎治疗强度不够可能是并发胸膜结核瘤的影响因素。因此,当患者发生药物不良反应时,应正确处理抗结核药物治疗方

案的选择,若方案使用抗结核药物的强度不够,将有可能导致胸膜结核瘤的发生。

再次,由于本研究中研究对象大部分起初为标准化方案治疗者,当并发胸膜结核瘤后给予变更方案与不变更方案继续原强化方案治疗对胸膜结核瘤病灶的吸收影响不大,提示在发生胸膜结核瘤时继续原强化标准化方案能获得局部胸膜结核瘤病灶的显著吸收,但疗程可适当延长。本研究结果还显示,胸膜结核瘤发生后总的疗程应延长,大部分患者的胸膜结核瘤病灶能获得显著吸收。有文献报道,若治疗 6 个月后胸膜结核瘤病灶继续增大,可考虑加强抗结核药物治疗方案,如加用阿米卡星、左氧氟沙星等药物;对于病灶继续增大、迁延不愈或诊断不明确者,建议及时进行经皮病灶穿刺活检明确诊断,或进行胸腔镜手术治疗^[1,9-10]。

参 考 文 献

- [1] 唐神结,肖和平,陈岗,等. 胸膜结核瘤 83 例临床和病理及影像学对照研究. 中华结核和呼吸杂志, 2009, 32(4): 262-265.
- [2] 范琳,程丽萍,季晓彬,等. 结核性胸膜炎并发胸膜结核瘤的危险因素研究. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40(4): 306-308.
- [3] 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: 10-12.
- [4] Haranaga S, Hirai J, Higa F, et al. A case of pleural tuberculoma with new pulmonary infiltration during anti-tuberculosis therapy. Kekkaku, 2013, 88(11): 735-738.
- [5] Hwang SM, Rho JY, Yoo SM, et al. Atypical pleural tuberculosis presenting as an isolated pleural tuberculoma. Acta Radiol, 2012, 53(1): 49-52.
- [6] Zheng Z, Pan Y, Guo F, et al. Multimodality FDG PET/CT appearance of pulmonary tuberculoma mimicking lung cancer and pathologic correlation in a tuberculosis-endemic country. South Med J, 2011, 104(6): 440-445.
- [7] 唐神结. 临床结核病学. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 376-377.
- [8] Kirsch CM, Kroe DM, Azzi RL, et al. The optimal number of pleural biopsy specimens for a diagnosis of tuberculous pleurisy. Chest, 1997, 112(3): 702-706.
- [9] 黄喜峰,许建荣,韦鸣,等. 35 例胸膜结核瘤的诊断与手术治疗. 广西医学, 2008, 30(2): 243-244.
- [10] 李保东,李宝林,芦苇. 胸膜结核球 16 例诊治报告. 陕西医学杂志, 2002, 31(4): 366-367.

(收稿日期: 2017-08-16)

(本文编辑: 李敬文)