

可弯曲支气管镜下冷热联合消融治疗 中央气道淋巴结瘘型支气管结核的价值

唐飞 吕莉萍

【摘要】 目的 探讨可弯曲支气管镜(以下简称“支气管镜”)下冷热联合消融治疗中央气道淋巴结瘘型支气管结核的疗效。**方法** 选取 2013 年 1 月至 2017 年 1 月在安徽省胸科医院就诊并明确诊断为中央气道淋巴结瘘型支气管结核患者 78 例,经伦理学委员会批准后,其中对照组 39 例患者采用全身抗结核治疗方案,同时支气管镜下治疗予以活检钳反复清理及病灶处经导管注入异烟肼;观察组 39 例患者采用全身抗结核治疗方案,同时支气管镜下治疗采用冷热联合消融治疗及病灶处经导管注入异烟肼,均在病灶稳定后终止镜下处理并随访至 1 年。计算平均治疗次数,并在治疗后 1、3、6、12 个月随访观察患者临床症状及支气管镜下表现,并评估治疗有效率。**结果** 观察组和对照组进行介入治疗的平均次数分别为 (12.49 ± 3.34) 次和 (17.28 ± 3.64) 次,观察组较对照组治疗的平均次数明显减少,差异有统计学意义($t=6.055, P<0.001$);观察组在治疗后 3 个月、6 个月及 12 个月的治疗有效率分别为 48.72% (19/39)、82.05% (32/39)、92.31% (36/39),均高于对照组[20.51% (8/39)、53.85% (21/39)、71.79% (28/39)],差异均有统计学意义($\chi^2=6.854, P=0.009$; $\chi^2=7.123, P=0.008$; $\chi^2=5.571, P=0.018$)。两组患者治疗中共 43 例患者局部出现少许出血,予以 1:20 000 肾上腺素、冰生理盐水及矛头蝮蛇血凝酶内镜下喷洒等对症处理后均可好转,未出现大出血、穿孔、气胸等严重并发症。**结论** 支气管镜下冷热联合消融治疗中央气道淋巴结瘘型支气管结核可减少平均治疗次数,提高患者的治疗有效率。

【关键词】 消融技术; 支气管镜检查; 疗效比较研究; 淋巴结瘘型; 支气管结核

The clinical effect of thermo ablation and cryoablation treatment of lymph nodes fistula type of central airway tracheo-bronchial tuberculosis (TBTB) under flexible bronchoscopy TANG Fei, LYU Li-ping. *Department of Endoscopic Diagnosis and Treatment Center, Anhui Provincial Chest Hospital, Hefei 233003, China*
Corresponding author: LYU Li-ping, Email: 115367686@qq.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy of combined thermoablation and cryoablation treatment of lymph nodes fistula type of central airway tracheo-bronchial tuberculosis (TBTB) under flexible bronchoscopy (referred to as “bronchoscopy”). **Methods** A total of 78 patients with TBTB were enrolled in the Anhui Provincial Chest Hospital from January 2013 to January 2017. After approval by the Ethics Committee, 39 patients in the control group were treated with systemic anti-tuberculosis treatment and bronchoscopy which biopsy forceps were repeatedly cleaned and the isoniazid was injected through the catheter at the lesion. The observation group were treated with systemic anti-tuberculosis treatment and bronchoscopy which combined with cryo-thermo ablation and the isoniazid was injected through the catheter at the lesion. All of them were ended up with endoscopic treatment after stable lesions and followed up for 1 year. The average number of treatments was calculated, and the clinical symptoms and bronchoscopy findings were observed at 1, 3, 6, and 12 months after treatment, and the treatment efficiency was evaluated. **Results** The average number of interventional treatments in the observation group and the control group were (12.49 ± 3.34) times and (17.28 ± 3.64) times. The average number of treatments in the observation group was significantly lower than that in the control group. The difference was statistically significant ($t=6.055, P<0.001$); The effective rates of treatment in the observation group at 3 months, 6 months, and 12 months were 48.72% (19/39), 82.05% (32/39), and 92.31% (36/39) respectively, which were higher than that in the control group (20.51% (8/39), 53.85% (21/39), 71.79% (28/39)), the difference was statistically significant ($\chi^2=6.854, P=0.009$; $\chi^2=7.123, P=0.008$; $\chi^2=5.571, P=0.018$). A total of 43 patients in the two groups were treated with a small amount of hemorrhage, which was improved after endoscopic spray of 1:20 000

adrenaline, ice physiological saline and Bothrops atrox hemocoagulase, and there were no serious complications such as major bleeding, perforation, and pneumothorax. **Conclusion** The combined thermoablation and cryoablation treatment of lymph nodes fistula type of central airway tracheo-bronchial tuberculosis under flexible bronchoscopy can reduce the average number of treatments and improve the patients' treatment efficiency.

【Key words】 Ablation techniques; Bronchoscopy; Comparative effectiveness research; Lymph nodes fistula type; Bronchial tuberculosis

我国是结核病高负担国家之一,结核病在我国有感染率高、患病率高和死亡率高的特点^[1],随着介入呼吸病学的蓬勃发展,气管支气管结核(tracheobronchial tuberculosis, TBTB)的诊断率也显著提高。TBTB是指发生在气管支气管的黏膜、黏膜下层、平滑肌、软骨及外膜的结核病^[2],根据支气管镜大体病理学及活检组织病理学检查所见,可将TBTB分为6种类型: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)、V型(管壁软化型)、VI型(淋巴结瘰型)。其中淋巴结瘰型是在原V型的基础上发展而来,随着支气管镜技术的普及发展,对此类型支气管结核的诊断和治疗日益增多。有研究显示,活动性肺结核患者中有10%~38.8%并发TBTB^[3]。本研究主要针对安徽省胸科医院2013年1月至2017年1月收治并确诊的中央气道淋巴结瘰型支气管结核患者的临床资料进行分析,以提高对该类型支气管结核支气管镜下冷热交融式介入治疗的新认识。

对象和方法

一、研究对象

收集2013年1月至2017年1月就诊于安徽省胸科医院的明确诊断为淋巴结瘰型TBTB的患者共78例,其中男42例(53.85%),女36例(46.15%);年龄分布在18~60岁,平均年龄为(40.36±9.29)岁。根据在病变处有无行可弯曲支气管镜(以下简称“支气管镜”)下冷热交融式介入治疗分为观察组(39例)和对照组(39例);对照组患者在全身抗结核药物治疗的同时行每2周1次支气管镜下病灶部位活检钳反复钳夹清理,以及行异烟肼腔内注入;观察组患者在全身抗结核药物治疗的同时行每2周1次支气管镜下病灶部位冷热联合消融治疗,以及行异烟肼腔内注入。两组在年龄、性别、瘰口分布、支气管镜下表现等方面进行比较,差异均无统计学意义(*P*值均>0.05),两组患者具有可比性(表1)。

表 1 一般特征在两组患者中的情况分析				
一般特征	观察组(39例)	对照组(39例)	统计检验值	<i>P</i> 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	40.49±9.47	40.10±9.05	$t=-0.183$	0.855
性别			$\chi^2=0.051$	0.821
男	21(53.85)	20(51.28)		
女	18(46.15)	19(48.72)		
TBTB患者瘰口分布				
Ⅲ区主气管下1/3段	8(20.51)	6(15.38)	$\chi^2=0.348$	0.555
Ⅳ区隆突	10(25.64)	11(28.21)	$\chi^2=0.065$	0.799
Ⅴ区右主支气管	19(48.72)	13(33.33)	$\chi^2=1.908$	0.167
Ⅵ区右中间段支气管	8(20.51)	10(25.64)	$\chi^2=0.289$	0.591
Ⅶ区+Ⅷ区左主支气管	16(41.03)	18(46.15)	$\chi^2=0.209$	0.648
支气管镜下表现			$\chi^2=0.463$	0.496
单发瘰口	19(48.72)	22(56.41)		
多发瘰口(≥ 2)	20(51.28)	17(43.59)		
破溃类型			$\chi^2=0.494$	0.482
单纯肉芽肿性破溃	26(66.67)	23(58.97)		
肉芽肿性破溃合并坏死	13(33.33)	16(41.03)		

注 括号内数值为“构成比或发生率(%)”,括号外数值为“患者例数”

二、研究对象纳入和排除标准

1. 纳入标准: (1) 患者年龄在 18~60 岁之间; (2) 病灶处位于中央气道八分区^[4]内, 病变呈单发或多发均可; (3) 病灶处活检及细菌学检查证实为淋巴结瘰型 TBTB, 诊断不明确的不纳入本研究; (4) 病灶凸向管腔, 管腔狭窄度 II 级及以上^[5]; (5) 病灶处可伴或不伴干酪样结节病灶。

2. 排除标准: (1) 确诊为耐药结核分枝杆菌患者; (2) 诊断提示为非结核分枝杆菌 (non tuberculous mycobacteria, NTM) 患者; (3) 并发人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染患者; (4) 拒绝反复行支气管镜诊疗的患者及无法行支气管镜诊疗的患者。

所有入组患者均在签署抗结核药物治疗知情同意后行正规抗结核药物治疗, 支气管镜诊疗前统一签署支气管镜介入诊疗知情同意书, 且本研究取得安徽省胸科医院伦理学委员会同意。

三、方法

1. 术前准备: 完善患者血常规、凝血功能、生物化学、免疫组织化学等血液学相关指标的检查, 并行心电图及胸部 CT 检查, 排除支气管镜诊疗禁忌。部分患者因心理紧张无法接受局部麻醉行支气管镜诊疗者, 予以静脉全身麻醉行支气管镜诊疗。术前详细沟通麻醉及支气管镜操作风险, 并由本人签署知情同意书。禁食水 6 h 以上, 术前 30 min 口服可待因 30 mg 及苯巴比妥 60 mg, 并肌内注射阿托品 0.5 mg; 口咽部给予 2% 利多卡因 2~4 ml 喷雾麻醉。局部麻醉患者插入支气管镜后在管腔内黏膜处再注入 2% 利多卡因 10~15 ml。行全身麻醉患者根据个体情况给予舒芬太尼、异丙酚、司可林适量。所有操作均在心电监护及血氧饱和度监测下进行。

2. 全身抗结核药物治疗方法: 观察组和对照组 78 例患者均采用全身抗结核药物治疗。因所有患者均为初治患者, 故抗结核药物治疗方案统一为: H-R-Z-E (H: 异烟肼; R: 利福平; Z: 吡嗪酰胺; E: 乙胺丁醇)。

3. 支气管镜下治疗方法: (1) 对照组患者经鼻腔、口或喉罩三选一插入支气管镜 (日本奥林巴斯 BF-1T260 型号), 依次由健侧到患侧再到病变部位进行全面检查。确定病变部位后, 用威尔逊一次性活检钳沿着平行于管壁的方向进行反复钳夹清理,

清理后经导管注入异烟肼注射液 0.1 g。(2) 观察组患者检查同对照组, 确定病变部位后, 根据病灶大小选择不同的热消融方法: 如病灶直径 ≤ 1 cm, 则采用氩等离子体凝固治疗仪 (德国 ERBE-300 型) 进行热消融治疗, 氩等离子体气体流量: 2.0 L/min; 如病灶直径 > 1 cm, 则采用微波治疗仪 (北京亿高 ECO-100 型) 沿着管腔平行的方向行热消融治疗, 功率 60 W, 消融时间 6 s/次; 热消融后在病灶处用 CO₂ 冷冻治疗仪行冷冻消融治疗, 每处病灶冷冻消融时间约 1~3 min, 治疗后经导管注入异烟肼注射液 0.1 g。

4. 治疗周期及随访情况: 两组患者均每 2 周治疗 1 次; 治疗后 1、3、6、12 个月随访观察治疗效果; 临床观察患者病情稳定、局部瘢痕形成后, 终止支气管镜下处理, 但仍坚持每月随访观察 1 次, 所有患者均随访至 1 年。

四、观察指标

1. 支气管镜治疗的平均次数: 观察两组患者分别行支气管镜镜下治疗的平均次数, 即从开始治疗到病情稳定、瘢痕形成的治疗次数。临床上将较少的次数获得同样的治疗效果认定为方法有推广意义。

2. 疗效判定: 根据患者治疗前后的咳嗽症状缓解情况, 支气管镜复查了解镜下病变吸收情况及管腔内通畅情况判断疗效。具体判断标准参照中华医学会《临床诊疗指南: 结核病分册》制定的病灶吸收疗效评定标准^[6]: (1) 显效: 干酪物质、肉芽组织清除 $\geq 1/2$ 病灶, 黏膜无充血水肿, 管腔无明显狭窄; (2) 有效: 干酪坏死样物质、肉芽组织清除 $< 1/2$ 病灶, 黏膜轻度充血水肿, 管腔轻微狭窄; (3) 无效: 局部病灶无变化或恶化。将显效、有效均视为有效, 有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

五、统计学处理

采用 SPSS 17.0 软件对数据进行统计学分析。计量资料以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示, 采用非参数检验和配对样本 t 检验; 计数资料两组间的比较采用 χ^2 检验, 均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、两组患者治疗次数的比较

观察组和对照组进行介入治疗的总次数分别为 487 次和 674 次, 平均次数分别为 (12.49 ± 3.34) 次

表 2 治疗后不同时间点观察两组患者治疗有效率的结果分析

治疗后观察时间点(月)	观察组(39 例)	对照组(39 例)	χ^2 值	<i>P</i> 值
1	2(5.13)	0(0.00)	0.513	0.474
3	19(48.72)	8(20.51)	6.854	0.009
6	32(82.05)	21(53.85)	7.123	0.008
12	36(92.31)	28(71.79)	5.571	0.018

注 有效率=(显效+部分有效+轻度有效)例数/总例数×100%;表中括号内数值为“有效率(%)”,括号外数值为“有效例数”

和(17.28±3.64)次,观察组较对照组治疗的平均次数明显减少,差异有统计学意义($t=6.055, P<0.001$)。

二、两组患者治疗有效率的比较

根据支气管镜下疗效判定结果,分别对两组患者治疗后 1、3、6、12 个月的治疗有效率进行比较,结果显示:治疗组在治疗后 3 个月($\chi^2=6.854, P=0.009$)、6 个月($\chi^2=7.123, P=0.008$)及 12 个月($\chi^2=5.571, P=0.018$)的治疗有效率均高于对照组,差异均有统计学意义(P 值均 <0.05),具体见表 2。

三、两组患者治疗后并发症的发生情况

两组患者治疗中共 43 例患者局部出现少许出血,予以 1:20 000 肾上腺素、冰生理盐水及矛头蝮蛇血凝酶内镜下喷洒等对症处理后均可好转;两组患者均未出现大出血、穿孔、气胸等严重并发症。

讨 论

TBTB 是肺结核的一种特殊类型,而淋巴结瘰型则是相对少见的一种类型,指的是由于纵隔或肺门淋巴结结核破溃入气道形成支气管-淋巴结瘘。据文献介绍,肺外组织中最常被结核分枝杆菌侵犯的组织是淋巴结^[7-10]。故而对于淋巴结瘰型患者最常见的临床表现为咳嗽,可伴或不伴呼吸困难、痰中带血、发热等;而影像学检查多呈现为纵隔及肺门淋巴结肿大,伴或不伴管腔内软组织阴影;所以在临床诊疗过程中尤其容易与淋巴瘤、结节病、肺癌的淋巴结转移,以及淋巴结增生症等相混淆^[11],临床确诊需要依靠病理学检查。

对于淋巴结瘰型 TBTB,清除局部坏死物和结核分枝杆菌是关键^[12],采用活检钳反复钳夹清理坏死组织,以及冷冻消融治疗能加速其瘰口的愈合,且冷冻治疗在肉芽增殖型病灶的治疗中已取得一定的

疗效^[13-14],同时有研究^[15]提示热消融治疗容易造成气道黏膜损伤、肉芽增生、气道穿孔等并发症,故采用热消融治疗的报道罕见。本研究中,观察组患者在全身抗结核药物治疗的同时行每 2 周 1 次支气管镜下病灶部位冷热联合消融治疗和异烟肼腔内注入,患者的治疗次数由对照组的(17.28±3.64)次降低为观察组的(12.49±3.34)次,可见使用冷热联合消融治疗后可以明显减少平均治疗次数,对于减少患者不适、提高治疗有效率有重要的意义。在两组患者治疗后 3、6、12 个月的有效率对比方面,观察组的有效率均高于对照组,差异均有统计学意义,且观察组和对照组均未发现气道损伤甚至穿孔等并发症。本研究结果与肖阳宝等^[12]和王晓平等^[13]的研究结果有一定相似之处。肖阳宝等^[12]分析了 53 例淋巴结瘰型 TBTB 患者接受冷冻联合局部药物灌注治疗的效果,发现采用冷冻联合局部药物灌注治疗患者的总治疗有效率达到 100%。王晓平等^[13]观察了 43 例患者,均予以支气管镜下 CO₂ 冷冻切除和淋巴结内针吸穿刺注药治疗,其总有效率亦达到 100%。但上述两项研究均没有设置对照组。而我中心采取冷热联合消融治疗的方法,其优势在于此方法治疗能够迅速地清除凸向管腔内的病灶,尽快解除气管狭窄程度;而 CO₂ 冷冻消融治疗,在消融的基础上避免了肉芽增生的出现,与热消融治疗形成协同和互补,促进瘰口愈合的同时可减少肉芽和瘢痕的形成。且冷冻消融治疗能够迅速的将热消融切除的组织或热消融治疗形成的焦痂快速清除,相对于活检钳夹取更快捷。杨中传等^[16]的研究也表明,冷热联合消融技术有更好的应用前景。因此,淋巴结瘰型 TBTB 患者除了进行规律的抗结核药物治疗及支气管镜常规处理外,建议积极开展支气管镜下冷热联合消融的介入治疗方法。

需要注意的是:(1)支气管镜介入治疗是良好的

辅助手段,在确诊 TBTB 后,一定要进行全身规范化的抗结核药物治疗;(2)热消融的使用一定要规范、适度,且在治疗过程中,无论是氩等离子凝固导管的前端还是微波探头的头部均需与管腔成平行状态,切不可垂直于病灶处,以免在患者咳嗽的情况下扎入瘘口远端后导致出血或穿孔等并发症的发生。如果操作者经验有限,建议选择全身静脉麻醉下处理。(3)对于冷冻的使用,本研究观察组患者大多是热消融后给予冻融处理,对于部分有冷冻切除指征的患者,仍推荐先使用冷冻切除处理,但过程中需警惕大出血及过度冷冻切除后瘘口增大的可能。(4)对于怀疑淋巴结瘘型支气管结核患者,推荐早期行支气管镜检查及治疗,尤其是破溃前期的外压性病变,必要时可采用超声支气管镜协助诊治;同时定期随访非常必要,防止因中途的“假性愈合”后再破溃而造成病程的延长甚至迁延不愈。(5)需要密切关注患者是否有全身其他系统疾病,如有其他疾病需经多学科专家会诊后尽早或同步治疗。

综上所述,对于中央气道淋巴结瘘型 TBTB,在全身抗结核治疗基础上采用支气管镜下冷热联合消融治疗的方法并经导管注入抗结核药物,治疗有效率高、平均治疗次数减少,是一种安全、有效的治疗方式,值得临床推广。

参 考 文 献

[1] 陆再英,钟南山.内科学. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2008;

43-59.

- [2] 中华医学会结核病学分会,《中华结核和呼吸杂志》编辑委员会. 气管支气管结核诊断和治疗指南(试行). 中华结核和呼吸杂志,2012,35(8):581-587.
- [3] Kashyap S, Solanki A. Challenges in endobronchial tuberculosis: from diagnosis to management. Pulm Med, 2014, 2014: 594806.
- [4] 王洪武,张楠,李冬妹,等. 881 例中央型气道恶性肿瘤分析. 中华结核和呼吸杂志,2014,36(9):26-27.
- [5] 王洪武. 中央型气道新的八分区方法和恶性气道肿瘤的治疗策略. 临床荟萃,2016,31(11):1167-1169.
- [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,2005:86.
- [7] Deveci HS, Kule M, Kule ZA, et al. Diagnostic challenges in cervical tuberculous lymphadenitis: a review. North Clin Istanbul, 2016, 3(2): 150-155.
- [8] Mohapatra PR, Janmeja AK. Tuberculous lymphadenitis. J Assoc Physicians India, 2009, 57: 585-590.
- [9] Norbis L, Alagna R, Tortoli E, et al. Challenges and perspectives in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. Expert Rev Anti Infect Ther, 2014, 12(5): 633-647.
- [10] Mondoni M, Repossi A, Carlucci P, et al. Bronchoscopic techniques in the management of patients with tuberculosis. Int J Infect Dis, 2017, 64:27-37.
- [11] Patel VR, Viswam D, Rajesh V, et al. Tissue is issue; Not all masses are tumors. Am J Case Rep, 2012, 13:51-54.
- [12] 肖阳宝,席钊,罗林紫,等. 冷冻联合局部药物灌注治疗淋巴结瘘型气管支气管结核的结果分析. 中国防痨杂志, 2017, 39(3): 256-259.
- [13] 王晓平,郭新美,徐栗,等. 经支气管镜治疗淋巴结瘘型支气管结核. 中国内镜杂志,2015,21(6):561-566.
- [14] 林明贵,张广宁,李燕峰,等. 经支气管镜介入冷冻支气管结核 22 例临床分析. 中国内镜杂志,2010,16(9):945-947,950.
- [15] 胡智敏,詹枝华,王飞. 经支气管镜治疗淋巴结瘘型(VI 型)气管支气管结核的几种方法比较. 中外医疗,2014,33(19):15-17.
- [16] 杨中传,木森,熊志举,等. 冷热联合消融技术在气道肿瘤中的应用. 中国内镜杂志,2016,22(9):66-70.

(收稿日期:2018-11-23)

(本文编辑:王然 薛爱华)