文章编号:1000-5404(2013)07-0685-03

短篇论著

耐多药肺结核早期外科治疗的临床效果分析

叶嗣宽[1],赵 攀[2],杨传利[3],秦禄武[4],陈 佳[1],谢渝中[2]
(400036 重庆,重庆市公共卫生医疗救治中心:胸外科[1],普外科[2],手术室[3];404040 重庆,重庆市万州区第四人民医院外科[4])

[摘要] **目的** 探索耐多药肺结核早期外科治疗的手术时机,为优化耐多药肺结核治疗方案提供询证医学依据。**方法** 选取重庆市公共卫生医疗救治中心胸外科2006年7月至2010年6月经药敏试验确诊为耐多药肺结核予以手术治疗的患者共42例作为观察组[其中男性29例,女性13例,年龄(36.7±1.5)岁]进行病肺切除,术后继续予以有效药物化疗12个月以上,另随机选取同期经药敏确诊为耐多药肺结核,并具备肺叶切除指征的门诊患者43例[其中男性27例,女性16例,年龄(39.5±1.0)岁],根据药敏试验选取有效药物单纯化疗的耐多药肺结核患者作为对照组。两组患者均予以连续不间断随访12~24个月,对比分析两组患者治愈率、并发症发生率、死亡率等临床指标。**结果** 对照组治愈率41.9%(18/43),病情逆转率18.6%(8/43),死亡率16.3%(7/43);观察组治愈率83.3%(35/42),病情逆转率4.8%(2/42),并发症发生率28.6%(12/42),死亡率2.4%(1/42)。两组治愈率、死亡率比较有统计学显著差异($P<0.01$),病情逆转率比较有统计学差异($P<0.05$)。**结论** 对确诊耐多药肺结核,经内科治疗2个月以上者均可考虑病肺手术治疗,早期手术治疗效果优于晚期手术治疗,其手术并发症与普通胸外科手术的肺叶切除一致。

[关键词] 耐多药肺结核;外科手术;手术时机;治愈率;并发症
[中图法分类号] R521.05; R655 [文献标志码] A

耐多药肺结核病(multidrug resistant pulmonary tuberculosis,MDR-PTB)是指结核病患者排出的结核分枝杆菌至少包括对利福平和异烟肼两种药物耐药,结核病特别是耐多药结核病(MDR-TB)、广泛耐药结核病(extensively drug-resistant tuberculosis,XDR-TB)已成为世界公共卫生难题。2008年WHO在《耐药结核病规划管理指南》之紧急修订版[1]中提出了要对耐多药结核病采用包括外科手术在内的综合治疗法,为广泛开展外科治疗MDR-PTB可行性提供了询证医学的理论依据。本研究通过对42例MDR-PTB患者进行手术治疗的回顾性分析,积极探索最佳MDR-PTB手术时机及治疗方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料

按随机数字表法抽取2006年7月至2010年6月在重庆市公共卫生医疗救治中心胸外科已行手术治疗的MDR-PTB患者42例作为观察组,另外按随机数字表法筛选有病肺切除指征但患者要求内科化疗的MDR-PTB患者43例作为对照组。85例患者23~63(38.3±2.5)岁,实验室诊断为MDR-PTB时间为27 d至4年,病程为(18±6)个月。两组患者一般情况比较无统计学差异,具有可比性(表1)。

表1 两组耐多药肺结核患者病情基本情况分布

组别	n	性别(男/女,例)	年龄(岁)	病灶分布情况(例)		伴空洞	病程(月)		
				一侧	双侧		<6	6~12	>12
对照组	43	27/16	36.7±1.5	16	27	15	17	14	12
观察组	42	29/13	39.5±1.0	17	25	22	17	14	11

1.2 入组标准

纳入对象除痰培养阳性、药敏实验证实对利福平、异烟肼同时耐药外,还需满足以下条件[2-3]:①在正规治疗过程中痰菌持续阳性或反复阳性且病灶局限;②存在结核空洞、毁损肺等可引起结核病复发病灶的痰菌阴性患者;③肺结核引起支气管胸膜瘘、脓胸、大咯血或合并恶性肿瘤等并发症;④多数MDR-PTB的病变为双侧,但如果对侧肺为结节样或纤维条索样病灶,则符合病例选择要求。

1.3 方法

1.3.1 治疗及随访 根据药敏结果,对照组按照WHO“耐药结核病化学治疗指南(2010)”[4]进行药物化疗18个月以上,观察组手术切除病肺,手术方式与普胸手术的肺叶切除术一致,包括全肺切除、肺叶切除、肺段切除、楔形切除等,术后继续进行12个月以上的药物化疗。两组均每月随访1次,共随访12~24个月。

1.3.2 疗效评价标准 两组每月进行痰涂片、痰培养、血常规、血沉、小便常规及肝肾功检查(痰培养阳性者予以药敏实验),每3个月予以胸部CT检查。疗效标准分为4级:Ⅰ死亡。Ⅱ病情逆转:①痰涂片/痰培养阳性,②胸部CT提示病灶呈浸润性改变,③空洞数量增多,④空洞面积增大,⑤出现并发症、伴或不伴咯血、咳痰等症状加重及体质量减轻。除具备①外,同时具备任何1项者符合条件。Ⅲ病情无变化:实验室检测、

[基金项目] 重庆市卫生局医学科研项目(2012-2-245)
[通信作者] 赵 攀,E-mail:zhaopan.666@163.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130314.0930.007.html(2013-03-14)

胸部CT检测以及患者一般情况与开始治疗(观察组与术前对比)比较无变化或病情好转不明显。Ⅳ治愈,治愈标准参照《耐药结核病化学治疗指南(2010)》[4]。

1.4 统计学方法

采用SPSS 15.0统计软件,计数资料用率表示,采用χ^2检验及精确概率法进行比较。

2 结果

2.1 两组两年随访期内的治疗效果比较

观察组治愈率明显高于对照组($P<0.01$),病情逆转率、病情无变化率低于对照组($P<0.05$)。对照组服药后效果不佳,死亡率显著高于观察组($P<0.01$)。见表2。

表2 两组耐多药肺结核患者治疗效果比较(例)

组别	n	治愈	病情无变化	病情逆转	死亡
对照组	43	18	10	8	7
观察组	42	35[a]	4[b]	2[b]	1[a]

a:$P<0.01$,b:$P<0.05$,与对照组比较

2.2 手术组不同病程的治疗效果比较

观察组42例中35例治愈,平均治愈率83.3%,术后出现不同并发症12例,并发症发生率28.6%。分别将手术组中病程为6个月内(17例)、6~12个月(14例)及病程在1年以上(11例)的分为3组进行组间统计学比较,病程6个月内、6~12个月无死亡病例,1年以上死亡1例,死亡原因为术后并发支气管胸膜瘘伴肺部感染。病程6个月内组治愈率100.0%、术后并发症发生率5.9%,与病程6~12个月组(分别为85.7%、28.6%)及1年以上组(分别为54.5%、63.6%)比较,有统计学显著差异($P<0.01$);病程6~12个月组的治愈率、并发症发生率与病程1年以上组比较,有统计学差异($P<0.05$)。

3 讨论

耐药结核病是严重的社会公共卫生问题,其形成原因主要包括:治疗方案不合理,药物联合的不合理、不恰当,用药剂量不足、服药方法不当,疗程不足或间断用药,对失败和复发的病例处理不当[5-7]。耐药结核病高发病地区仍然广泛分布在非洲、亚洲及前苏联地区,合并艾滋病是其主要死亡原因[8]。国内以中西部地区特别是西藏、新疆、西南等地为主,除合并艾滋病外,并发症是导致MDR-PTB主要死亡原因。

本研究对照组治愈率41.9%(18/43),死亡率16.3%(7/43)。国内文献[9]显示:按照标准短程化疗方案对MDR-PTB的治疗,新患者治愈率为46.7%,复治患者治疗成功率仅为29.6%,与本研究基本一致。而国外研究[10]报道的数据是单纯药物组治愈率43.0%、病死率达45.0%,高于本研究,其原因是国外的研究是在随访5~10年以上的基础上得出的结论。最近,WHO组织了包括美国、欧盟、墨西哥和南非等多个政府和非政府基金资助,涉及23个国家32份共9 000例MDR-PTB疗效对列研究报告的随机效应多变量整合分析[11],认为MDR-PTB药物治疗的总体效果不佳。

本研究中观察组治愈率83.3%(35/42)、术后死亡率2.4%(1/42),与国内外文献报道基本一致,但本研究术后并发症发生率为28.6%(12/42),高于国外报道的11.0%~16.0%[12-14],分析可能与纳入研究的病例数量、手术指征的把握、患者体质指数(BMI)、术后化疗、营养状况、随访时间等因素相关。但国内外手术治疗MDR-PTB的研究结果基本是一致的:对持续痰MTB阳性且病灶局限或痰MTB转阴、病灶局限,应积极采取手术治疗,病肺切除术能有效提高患者的治愈率[15]。

MDR-PTB外科手术时机的探讨一直是中外学者研究的焦点,但都未明确早期的时间界点。研究[16-19]显示:MDR-PTB病灶如久治不愈的空洞组织在获得和加重耐药性中起了重要作用,早期手术结合药物治疗MDR-PTB治愈率高。这表明包括手术在内的早期有效治疗,对患者本人及对阻断耐药性加重和在人群中传播有极大意义。目前,国内虽然有《临床技术操作规范结核病分册》和《耐药结核病化学指南(2010年)》[4],但要确定MDR-PTB外科治疗早期、晚期的时间界点,给MDR-PTB的早期外科治疗下一个准确的定义还为时尚早。经验认为,对新发现的MDR-PTB患者,在应用有效抗结核治疗方案治疗了3个月之后,使痰结核菌数降至最低且病灶进一步局限化,此时手术治疗的效果最佳[1]。也是目前国内学者对早期外科治疗的基本共识。宋言峥等[20]报道认为有手术指征的MDR-PTB应尽早手术。本研究对实施外科治疗的42例MDR-PTB患者进行效果分析,病程在2~3个月的患者效果最佳,手术治愈率几乎达100%,而并发症发生率仅5%,并发症发生较高的均为病程较长的患者。对整个观察组进行手术效果分析,虽然并发症高达28.6%,但相对单纯药物组,其效果是明显的,并发症可接受[17]。因此,本研究认为,对初次诊断为耐多药肺结核,经有效药物治疗2个月后可考虑手术治疗,早期手术优于晚期手术。

综上所述,手术治疗耐多药肺结核是一种针对耐多药肺结核切实有效的治疗手段,手术加化疗综合治疗法较单纯药物化疗效果更确定。本研究显示,病程在2~3个月的患者治愈率为100%,提示对初次诊断为耐药结核病的患者,经有效药物治疗2个月即可外科手术治疗,而非药物治疗无效再考虑手术。但本研究入选病例较少,加之耐药结核病情的复杂性及选择

的术式不同,尚不能为早期耐药结核的手术时间下一准确定义,需加强多中心合作,设计出更科学的治疗方案,探索出MDR-PTB的最佳手术时机。

参考文献:

[1] 赵攀, 黄成瑜, 肖和平, 等. 耐多药肺结核外科治疗的研究进展[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(48): 3448-3550.

[2] Torun T, Tahaoglu K, Ozmen I, *et al*. The role of surgery and fluoroquinolones in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2007, 11(3): 979-985.

[3] Ormerod L P. Role of surgery in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis[J]. Thorax, 2007, 62(5): 377.

[4] 肖和平. 耐药结核病化学治疗的指南2010年[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011.

[5] Falzon D, Jaramillo E, Schunemann H J, *et al*. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update[J]. Eur Respir J, 2011, 38(3): 516-528.

[6] Chiang C Y, Yew W W. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2009, 13(3): 304-311.

[7] Gandhi N R, Shah N S, Andrews J R, *et al*. HIV coinfection in multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis results in high early mortality[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 181(1): 80-86.

[8] 唐神结, 肖和平. 严重耐药结核病是南非农村地区人类免疫缺陷病毒感染合并结核患者死亡的一个重要原因[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(6): 426.

[9] 李文涛, 姜格宁, 高文, 等. 耐多药肺结核188例的外科治疗[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29(8): 524-526.

[10] Tao Y, Kitasato Y, Kawasaki M, *et al*. Clinical investigation of multidrug-resistant tuberculosis--investigation of inpatients in the Kyushu region between 2004 and 2009[J]. Kekkaku, 2011, 86(8): 751-755.

[11] Ahuja S D, Ashkin D, Avendano M, *et al*. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients[J]. PLoS Med, 2012, 9(8): e1001300.

[12] Shiraishi Y, Katsuragi N, Kita H, *et al*. Different morbidity after pneumonectomy: multidrug-resistant tuberculosis versus non-tuberculous mycobacterial infection[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2010, 11(4): 429-432.

[13] Shiraishi Y, Katsuragi N, Kita H, *et al*. Aggressive surgical treatment of multidrug-resistant tuberculosis[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2009, 138(5): 1180-1184.

[14] Kang M W, Kim H K, Choi Y S, *et al*. Surgical treatment for multidrug-resistant and extensive drug-resistant tuberculosis[J]. Ann Thorac Surg, 2010, 89(5): 1597-1602.

[15] 韦鸣, 廖勇, 许建荣, 等. 肺切除术联合化疗治疗耐多药肺结核51例[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2010, 17(4): 341-343.

[16] Kang M W, Kim H K, Choi Y S, *et al*. Surgical treatment for multidrug-resistant and extensive drug-resistant tuberculosis[J]. Ann Thorac Surg, 2010, 89(5): 1597-1602.

[17] Kempker R R, Rabin A S, Nikolaishvili K, *et al*. Additional drug resistance in Mycobacterium tuberculosis isolates from resected cavities among patients with multidrug-resistant or extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis[J]. Clin Infect Dis, 2012, 54(6): e51-e54.

[18] Orenstein E W, Basu S, Shah N S, *et al*. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Infect Dis, 2009, 9(3): 153-161.

[19] Nakajima Y. The role and landscape of surgical treatment for mycobacteriosis[J]. Kekkaku, 2011, 86(21): 911-915.

[20] 宋言峥, 王旭, 卢水华, 等. "LTB-S"分类法与耐多药肺结核手术适应证探讨[J]. 中国防痨杂志, 2012, 34(4): 245-247.

(**收稿**:2012-10-23;**修回**:2013-02-28)

(编辑 栾 嘉)

(上接656页)

距离分别约为10、17、16 cm。3例患者放置明显过长,2例全膀胱根治性切除术后行皮肤输尿管造瘘术,放置的深度也明显相对较长。追问病史患者1诉,因突然跌倒,肾造瘘的单J管出现剧烈的牵拉,此后出现单J管引流不畅现象,患者未在意。ICU录像查看在搬动患者3过程中,无意间将左侧单J管剧烈牵拉。所以3例患者均考虑由于双J管放置过长并在外力牵拉或拔除的过程中引起缠结。因此在拔出输尿管支架管的过程中遇到阻力应立即停止操作,立即行X线片检查明确原因,防止盲目暴力操作对输尿管造成进一步损伤,并根据缠结的具体情况选择拔管方案。

本组3例患者1例行单纯牵拉取出,1例使用导丝拔除,1例借用输尿管镜。我们认为预防输尿管支架在体内发生缠结应注意以下几点:①术前常规行造影检查,明确输尿管及肾脏解剖结构,如患者输尿管较短,或者肾脏位置较低,术中放置单J管时应根据情况调整放置深度,只要肾盂内输尿管支架能够自然弯曲并无多余部分即可。必要时术中可在X线下监测并调整单J管置入的长度。②对于全膀胱根治性切除患者术中建议留置单J管后行X线片检查,调整到合适长度后记录数值,以便术后长期更换过程中选取合适长度,可有效避免因单J管放入相对过长在拔出或意外外力牵拉时造成缠结而无法顺利拔出。③对于一般术后拔出单J管患者,如在拔出单J管时出现拔出困难,或发现引流量异常时,应立即行X线片检查,明确有无缠结情况,有无结石形成,并根据缠结的具体情况选择拔出方案。

参考文献:

[1] Picozzi S, Carmignani L. A knotted ureteral stent: A case report and review of the literature[J]. Urol Ann, 2010, 2(2): 80-82.

[2] 史济洲. 双J管缠结1例[J]. 中外医学研究, 2011, 9(19): 14.

[3] Hao P, Li W, Song C, *et al*. Clinical evaluation of double-pigtail stent in patients with upper urinary tract diseases: report of 2685 cases. [J]. J Endourol, 2008, 22(1): 65-70.

(**收稿**:2012-11-05;**修回**:2013-01-04)

(编辑 龙 亮)