经验交流

DOI:10.16016/j.1000-5404.201505127

支气管镜冷冻及注药联合雾化治疗溃疡坏死型支气管结核

方育霞[1],李光明[1],杨蓉美[1],陈中书[1],殷塔耀[1],孙 坚[2] (330006 南昌,江西省胸科医院呼吸科[1];330003 南昌,南昌大学第四附属医院呼吸科[2])

[关键词] 支气管结核;治疗;支气管镜;冷冻;注药;雾化
[中图法分类号] R523.05 [文献标志码] B

在全身抗结核治疗的基础上,根据支气管结核的分型、分期不同,所采取的治疗方法有所不同。溃疡坏死型支气管结核(Ⅱ型)病变局部炎症反应及变态反应严重,热消融(微波、激光、氩气刀)治疗由于可破坏支气管黏膜,刺激肉芽组织增生,远期疗效不确切。近年国内外采用冷冻消融联合抗结核药物经支气管镜注药或雾化药物治疗支气管结核取得较好的效果[1-4],但不同研究者的研究对象,注入或雾化的药物及疗效判断标准缺乏可比性。本研究将探讨冷冻、经支气管镜注药联合雾化吸入抗结核药物治疗溃疡坏死型支气管结核的效果与安全。

1 对象与方法

1.1 研究对象

于2012年6月至2014年5月在我院住院,经电子支气管镜活检或刷检确诊为支气管结核的患者,符合气管支气管结核的诊断标准[5]。纳入标准:①18~70岁患者;②初治溃疡坏死型气管支气管结核。排除标准(符合下列一项者):①痰结核菌药敏试验为耐药结核菌者;②对异烟肼(H)、利福平(R)或利福喷丁(L)、乙胺丁醇(E)、比嗪酰胺(Z)或地塞米松过敏者;③在抗结核治疗中出现严重副作用需要停药者;④支气管腔完全闭塞,远端出现完全性肺不张;⑤阻塞管腔大于1/2的气管结核;⑥长期使用免疫抑制剂或糖皮质激素治疗;⑦HIV感染、恶性肿瘤或血液系统疾病;⑧血糖不能控制的糖尿病者;⑨肝肾功能不全。

[通信作者] 李光明,E-mail:jxlgm@126.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20150930.1657.002.html(2015-09-30)

1.2 研究方法

1.2.1 分组 所有住院的患者入院后完善血常规、血型、生化、凝血四项、血沉、结核抗体(酶标法及胶体金法)、T-SPOT(T细胞斑点试验)、痰找结核菌3~6次、痰结核菌培养+药敏、1∶2 000 PPD试验、胸部CT、心电图等检查,诊断为肺结核的患者[6],常规给予抗结核治疗3~5 d,并根据病情进行护肝等相应的治疗。对怀疑有支气管结核且无禁忌证者[7],常规行支气管镜检查(刷检或活检),诊断为支气管结核者予3HR(L)EZ/9HR(L)方案抗结核治疗。有67例患者符合纳入标准者,其中3例患者被排除,A组1例因使用利福平出现皮疹、1例因抗结核治疗第4周出现严重肝功能损害(转氨酶>5倍正常值上限)被排除,B组1例因药物热被排除。共有64例患者入选,根据诊断的先后顺序分为冷冻组(A组),冷冻+注药+雾化(B组),每组各32例。

1.2.2 支气管镜治疗 2组在抗结核治疗1~2周后进行首次支气管镜下冷冻治疗(电子纤维支气管镜为日本PENTAX-EB1970K;冷冻治疗仪为德国Erbokryo CA,冷源为二氧化碳)。插入支气管镜到病变部位支气管,吸净支气管腔内表面分泌物或用活检钳取出坏死组织,经活检孔道插入冷冻探头,将探头顶端置于病灶表面或插入病灶内,或用探头的侧壁紧贴病灶实施冷冻,待探头出现冰球、组织发白时,保持冷冻30~60 s,然后自行解融,完成1次冷冻-解融循环时间为2~3 min,间隔30~60 s后可再次进行冷冻-解融治疗。根据病灶的大小冷冻4~5个点,每个点反复冻融2~3次。B组每日用异烟肼0.2 g+阿米卡星0.2 g+生理盐水20 mL超声雾化,每日2次;此外,每次冷冻治疗后在病灶局部经支气管镜注入异烟肼0.2 g+阿米卡星0.2 g+地塞米松2.5 mg共6.0 mL。间隔1~2周治疗1次,每个月治疗2~4次,共治疗3个月,或电子支气管镜下病灶局部黏膜基本修复,即无干酪坏死或溃疡时,终止冷冻治疗。第4个月复查支气管镜

以观察治疗效果。

1.2.3 观察指标及疗效判断 治疗3个月及治疗后第4个月观察支气管镜下气管支气管结核病灶的变化。疗效判定参照中华医学会“临床诊疗指南结核病分册”制定的病灶吸收疗效判定标准并略做修改。显效即干酪物质、溃疡组织清除≥1/2原病灶,黏膜稍充血水肿,管腔无明显狭窄;有效为干酪物质、溃疡组织清除小于1/2原病灶,黏膜轻度充血水肿,管腔轻度狭窄;无效为局部病灶无变化、恶化、管壁软化或管腔狭窄明显[8]。总有效率以(显效+有效)/病例数来计算。观察支气管镜治疗前后的症状及体征。

本研究经我院伦理委员会审批通过,所有参加研究的患者均签署知情同意书。

1.3 统计学分析

使用英文版SPSS 11.5统计软件进行数据分析。计量资料采用t检验,计数资料采用χ^2检验,采用双侧检验,检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 治疗前临床情况

2组患者的年龄、性别、病程(指起病到诊断的时间)、刷检标本涂片抗酸杆菌阳性、病理切片抗酸杆菌阳性结果见表1,2组患者治疗前基线基本一致($P>0.05$)。A组病变位于单侧支气管30例,右侧18例,左侧12例,双侧均有病变2例;B组病变位于单侧支气管29例,右侧15例,左侧17例,双侧均有病变3例。支气管镜活检病理表现为肉芽肿性炎A组12例、B组10例,肉芽肿性炎及少量坏死组织A组6例、B组8例,黏膜慢性炎及少量肉芽组织A组2例、B组1例,黏膜慢性炎、少量肉芽组织及坏死组织A组6例、B组6例,符合结核改变或典型结核改变A组6例、B组7例。

2.2 电子支气管镜下治疗的次数

B组平均治疗次数明显少于A组($P<0.05$),见表2。

表1 2组患者的一般情况比较($n=32$)

组别	年龄(岁)	男性(例)	病程(月)	刷片抗酸杆菌阳性(例)	病理切片抗酸杆菌阳性(例)
A组	41.63±15.12	15	3.62±1.63	11	16
B组	43.25±14.16	13	3.19±1.46	12	18
P值	0.815	0.801	0.916	0.794	0.616

表2 2组患者电子支气管镜下治疗的次数

组别	n	治疗次数
A组	32	6~11(8.42±1.95)
B组	32	5~10(7.15±1.32)
P值		0.038

2.3 电子支气管镜下好转情况

治疗3个月后,A组患者治疗总有效率为75.00%,B组患者治疗总有效率为96.88%,2组间比较有统计学差异($P<0.05$)。见表3。

表3 2组患者治疗3个月后支气管镜下好转情况

组别	n	显效	有效	无效	总有效率(%)
A组	32	10	14	8	75.00
B组	32	15	16	1	96.88
P值					0.026

2.4 不良反应

2组患者在治疗中及治疗后无1例出现大出血、严重心律失常、呼吸衰竭及气胸等严重并发症。

3 讨论

溃疡坏死型气管支气管结核病理改变多表现为坏死组织或符合结核改变[5];2组患者刷检涂片抗酸杆菌阳性率为35.94%(23/64),活检抗酸杆菌阳性率为53.13%(34/64)。这表明该型气管支气管结核病变组织内结核菌负荷量高,局部破坏严重,属于临床活动期支气管结核,治疗以尽快杀灭结核分枝杆菌为重点。Kim等[9]研究发现:支气管结核患者在全身抗结核治疗9个月后,只有53.6%患者获得改善,10.7%患者进展为支气管狭窄,35.7%患者无变化。这表明单纯全身抗结核治疗效果欠佳,需要积极的介入干预治疗。

本研究在支气管镜冷冻治疗的基础上,联合每日2次雾化吸入异烟肼+阿米卡星,定期支气管镜注入异烟肼+阿米卡星+地塞米松治疗疡坏死型气管支气管结核。研究发现,B组在病灶的吸收、恢复支气管的通畅方面明显优于A组,且支气管镜治疗的次数明显减少。这与地塞米松的局部抗炎,抗变态反应,减少干酪样物质及肉芽组织的产生,使雾化或注入的药物更容易渗入到病灶组织内,从而保持病变局部较高的药物浓度,快速地杀灭结核菌有关。溃疡坏死型气管支气管结核由于黏膜充血水肿明显、表明被覆干酪坏死物,病变局部坏死及肉芽肿为主,局部微循环障碍,口服全身抗结核药物在病灶局部很难达到有效的杀菌浓

度。杨鹤等[10]研究发现,在支气管镜介入治疗基础上,早期雾化吸入抗结核药物治疗,在减轻支气管狭窄和改善呼吸道症状上,均有明显改善。尹梅等[11]采用支气管镜介入冷冻,联合每日1次雾化吸入异烟肼治疗支气管结核,取得良好的疗效,明显好于单纯冷冻治疗组,认为雾化吸入可提高局部病变处的药物浓度。但崔嘉等[12]研究发现,治疗溃疡坏死型及肉芽增殖型初治气管支气管结核,在全身抗结核治疗基础上,支气管镜冷冻+雾化吸入异烟肼组优于单纯雾化吸入组。这些研究表明,支气管镜冷冻与雾化治疗具有相加或协同效果。王莉等[13]采用冷冻联合支气管镜下局部注入异烟肼0.1 g+阿米卡星0.2 g治疗疡坏死型和/或肉芽增殖型支气管结核有效率(94.9%)明显优于单纯全身抗结核化疗(70%),认为在病灶局部注入抗结核药物提高了病灶局部的药物浓度,有利于速杀灭结核菌。此外,Chung等[14]通过每个月支气管镜观察支气管结核的镜下改变,发现干酪坏死型支气管结核容易发展成支气管狭窄;在最初的3个月治疗中,每个月进行支气管镜检查,根据支气管镜下的改变可预测治疗的最后结果,如病变恶化或进展则容易出现支气管狭窄或管壁软化。所以,早期积极有效的治疗可减少支气管狭窄等远期并发症的发生。

参考文献:

[1] 刘福升, 徐建华, 蔡秀敏, 等. 电子支气管镜下冷冻治疗支气管结核102例分析[J]. 中国微创外科杂志, 2014, 14(10): 881-883.

[2] 陆兰英, 靖秋生, 王卫华. 经纤维支气管镜注药联合雾化吸入治疗支气管结核的疗效观察[J]. 中国防痨杂志, 2010, 32(2): 104-107.

[3] 关艳敏. 经气管镜介入抗痨治疗溃疡坏死型支气管结核疗效评价[D]. 天津: 天津医科大学, 2012.

[4] Mu D, Nan D, Li W, *et al*. Efficacy and safety of bronchoscopic cryotherapy for granular endobronchial tuberculosis [J]. Respiration, 2011, 82(3): 268-272.

[5] 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)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(8): 581-587.

[6] 中华医学会结核病学分会. 肺结核诊断和治疗指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24(2): 70-74.

[7] 中华医学会呼吸病学分会. 诊断性可弯曲支气管镜应用指南(2008年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2008, 31(1):14-17.

[8] 中华医学会. 临床诊疗指南结核病分册[M]. 北京. 人民卫生出版社, 2005: 86.

[9] Kim Y H, Kim H T, Lee K S, *et al*. Serial Fiberoptic Bronchoscopic Observations of Endobronchial Tuberculosis Before and Early After Antituberculosis Chemotherapy[J]. Chest, 1993,103(3): 673-677.

[10] 杨鹤, 娜地拉·阿布里孜, 如克亚木·阿不都沙拉木. 雾化吸入治疗支气管结核的临床观察[J]. 新疆医学, 2013, 43(12):59, 63.

[11] 尹梅, 马国仁, 张红. 经气管镜介入冷冻联合雾化吸入治疗气管支气管结核36例临床观察[J]. 宁夏医科大学学报, 2014, 36(8): 906-907.

[12] 崔嘉, 徐建华, 刘福升, 等. 经支气管镜介入治疗气管支气管结核的近期临床效果初步分析[J]. 中国防痨杂志, 2013, 35(12): 1020-1024.

[13] 王莉, 徐爱晖. 经纤支镜介入冷冻治疗支气管结核的疗效分析[J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(8):1450-1452.

[14] Chung H S, Lee J H. Bronchoscopic Assessment of the Evolution of Endobronchial Tuberculosis[J]. Chest, 2000, 117(2):385-392.

(**收稿**:2015-05-24;**修回**:2015-08-25)

(编辑 邓强庭)