

经支气管镜注入联合全身化疗治疗支气管结核的临床疗效*

张新宝^{1,2}, 张妍蓓^{1△}

(1. 安徽医科大学第一附属医院干部呼吸科, 合肥 230022; 2. 安徽省胸科医院结核科, 合肥 230022)

[摘要] **目的** 探讨经纤维支气管镜病灶局部注入联合全身化疗对治疗支气管结核的应用价值及临床疗效。**方法** 72 例支气管结核患者, 分为对照组与观察组, 对照组患者常规口服 3HRZE/9HRE(H: 异烟肼 R: 利福平 Z: 吡嗪酰胺 E: 乙胺丁醇) 全身化疗治疗, 观察组在全身化疗治疗的同时, 支气管注入异烟肼 0.2 g + 阿米卡星 0.2 g 治疗, 比较两组在 1、2、3 个月, 痰抗酸杆菌阴转率、病灶吸收率及临床疗效。**结果** 治疗 1 个月后, 观察组痰抗酸杆菌阴转率显著高于对照组($\chi^2 = 7.23, P < 0.01$), 病灶吸收率与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 2、3 个月后, 观察组抗酸杆菌阴转率($\chi^2 = 13.72, P < 0.01; \chi^2 = 13.61, P < 0.01$)、病灶吸收率($\chi^2 = 10.92, P < 0.01; \chi^2 = 34.68, P < 0.01$)、总有效率($\chi^2 = 21.39, P < 0.01$)明显高于对照组。**结论** 支气管镜注入 INH + AMK 治疗支气管结核, 可明显提高痰菌阴转率, 病灶吸收率及临床疗效。

[关键词] 支气管镜; 支气管结核; 异烟肼; 阿米卡星**[中图分类号]** R521**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)24-3346-02**The clinical efficacy of systemic chemotherapy through bronchoscopy injection in treatment of endobronchial tuberculosis***Zhang Xinbao^{1,2}, Zhang Yanpei^{1△}

(1. Cadres Department of Respiration, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China; 2. Department of Tuberculosis, Anhui Provincial Chest Hospital, Hefei, Anhui 230022, China)

[Abstract] **Objective** To discuss clinical efficacy and application value of systemic chemotherapy on local lesion through bronchoscopy injection in treatment of endobronchial tuberculosis. **Methods** Seventy-two patients with bronchial tuberculosis were divided into control group and observation group. Control group underwent normal systemic chemotherapy 3 HRZE/9 HRE(H: isoniazide, R: rifampicin, Z: pyrazinamide, E: pyrazinamide). Observation group at the same time underwent normal systemic chemotherapy and treatment of bronchial injection of 0.2 g isoniazide + 0.2 g amikacin. Then the negative conversion rate of acid-fast bacilli, absorption rate of lesion and clinical efficacy of two groups in 1, 2, 3 months after treatment were compared. **Results** After 1 month of therapy, negative conversion rate of acid-fast bacilli of observation group was significantly higher than that of control group($\chi^2 = 7.23, P < 0.01$). There was no statistically significant difference of lesions absorption rate between two groups($P > 0.05$). After 2, 3 months treatment, the negative conversion rate of acid-fast bacilli($\chi^2 = 13.72, P < 0.01; \chi^2 = 13.61, P < 0.01$), absorption rate of lesion ($\chi^2 = 10.92, P < 0.01; \chi^2 = 34.68, P < 0.01$) and total effective rate($\chi^2 = 21.39, P < 0.01$) in observation group were significantly higher than those in control group. **Conclusion** Bronchial injection of isoniazide + amikacin on treating bronchial tuberculosis could obviously improve the rate of phlegm germ feminine, lesions absorption rate and clinical curative effect.

[Key words] bronchoscopes; bronchial tuberculosis; isoniazid; amikacin

支气管结核是指发生在支气管黏膜或黏膜下层的结核^[1], 病变早期, 局部气管支气管充血水肿, 分泌物增多、肉芽组织增生, 纤维增殖, 部分气管壁软化塌陷, 引起气管-支气管狭窄, 肺毁损, 肺不张, 常规的抗结核治疗有时难以治愈, 因此找到一种有效的治疗方法尤为重要。本研究的目的是探讨异烟肼(INH) + 阿米卡星(AMK)经支气管镜局部注入联合全身化疗治疗支气管结核的临床疗效, 为支气管结核选择合理治疗方案提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月至 2014 年 12 月安徽省胸科医院收治 72 例支气管结核患者为研究对象, 采用 2012 年中华结核呼吸杂志编委会诊断标准^[1], 所有患者均行痰抗酸杆菌涂片检查、支气管镜、活检病理及胸部 CT 检查确诊为支气管结核, 72 例患者中男 15 例, 女 57 例, 年龄 16~70 岁, 中位数

31 岁, 合并肺结核 68 例, 左侧支气管结核 48 例(左主支气管受累 25 例, 上叶支气管受累 13 例, 左舌叶支气管受累 1 例, 左下叶支气管受累 9 例), 右侧支气管结核 24 例(右主支气管 1 例, 右上叶支气管受累 18 例, 右中叶支气管受累 4 例, 右下叶支气管受累 1 例)将 72 例支气管结核患者分为观察组和对照组, 每组 36 例。观察组中痰抗酸杆菌涂片阳性 30 例, 对照组中痰抗酸杆菌涂片阳性 28 例。所有患者均不同程度有咳嗽、咳痰、发热、盗汗、胸痛、咯血消瘦等临床症状。本研究经本院伦理委员会批准同意、所有患者知情签字同意。观察组支气管镜直视下分型: 炎症浸润性 22 例, 溃疡坏死型 12 例, 肉芽增殖型 2 例, 对照组中支气管镜直视下分型: 炎症浸润性 18 例, 溃疡坏死型 12 例, 肉芽增殖型 2 例, 两组患者中均未见淋巴结核溃型、气管软化型、瘢痕狭窄型。

1.2 方法

* 基金项目: 安徽省教育厅重点项目(KJ2011A178); 安徽省自然科学基金项目(1208085MH146); 安徽省 2015 年第一批科技攻关项目(1501041144)。作者简介: 张新宝(1983-), 在读硕士, 主治医师, 主要从事呼吸内科方面的研究。△ 通讯作者, Tel: 13805512430; E-mail: zhangyanpei03@aliyun.com。

1.2.1 治疗方法 两组患者均采用 3HRZE/9HRE2 (H: INH; R: 利福平; Z: 吡嗪酰胺; E: 乙胺丁醇) 全身化疗方案, 观察组在全身化疗方案的基础上同时给予支气管镜下注药 (INH 0.2 g + AMK 0.2 g), 用导管向病灶或病灶周围注射, 每周 1 次, 1 个月为 1 疗程。术前禁食禁水, 常规用药, 操作程序按常规流程进行, 吸除分泌物、清理坏死组织 (必要时用 0.9% NS10-20 灌洗抽吸)。

1.2.2 临床疗效标准 比较两组痰菌阴转率、病灶吸收率及临床疗效, 显效: 咳嗽、咳痰、发热、盗汗、胸痛、咯血消瘦等临床症状消失, 痰抗酸杆菌阴转, CT 下病灶明显吸收, 支气管镜下支气管黏膜充血水肿基本消失, 脓性分泌物, 干酪坏死物及肉芽组织明显减少或消失。有效: 咳嗽、咳痰、发热、盗汗、胸痛、咯血消瘦等临床症状明显好转, 痰抗酸杆菌涂片检查好转, 病灶吸收, 纤维支气管镜下病灶范围缩小 1/2 以上。无效: 嗽、咳痰、发热、盗汗、胸痛、咯血消瘦等临床症状无改善, 痰抗酸杆菌涂片无好转, 病灶无吸收, 纤维支气管镜下无改善。总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 × 100%。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计学软件进行数据分析, 计数资料采用率表示, 组间比较用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者治疗后不同时期痰菌阴转率比较 观察组治疗 1、2、3 个月后, 痰菌阴转率显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 1。

表 1 两组治疗后不同时期痰菌阴转率[n(%)]

组别	n	1 个月	2 个月	3 个月
观察组	30	18(60.00)	25(83.33)	28(93.33)
对照组	28	7(25.00)	10(47.62)	14(66.67)
χ^2		7.23	13.72	13.61
P		<0.01	<0.01	<0.01

2.2 两组患者治疗后病灶吸收情况比较 治疗 1 个月后, 病灶吸收情况差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗 2、3 个月后, 病灶吸收差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 2。

表 2 两组治疗后不同时期病灶吸收情况比较[n(%)]

组别	n	1 个月	2 个月	3 个月
观察组	36	7(19.44)	24(66.67)	35(97.22)
对照组	36	8(22.22)	10(27.78)	11(30.56)
χ^2		0.08	10.92	34.68
P		>0.05	<0.01	<0.01

2.3 两组治疗后总有效率比较 36 例观察组患者治疗 3 个月后总有效率为 88.89%, 对照组总有效率为 36.11%, 观察组治疗总有效率明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 21.39, P < 0.01$), 见表 3。

表 3 两组治疗后支气管镜下总有效率比较

组别	n	炎症浸润型		溃疡坏死型		肉芽增殖型		治疗总有效率 [n(%)]
		n	总有效率[n(%)]	n	总有效率[n(%)]	n	总有效率[n(%)]	
观察组	36	22	20(81.82)	12	11(78.57)	2	1(50)	32(88.89)
对照组	36	18	6(33.33)	12	6(50.00)	2	1(50)	13(36.11)

2.4 两组患者不良反应比较 本研究中, 两组患者均出现肝功能损害、白细胞减少、胃肠道反应等不良反应, 其发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4。

表 4 两组患者不良反应发生率比较

组别	n	肝功能损害 (n)	白细胞减少 (n)	胃肠道反应 (n)	发生率(%)
观察组	36	4	2	1	19.44
对照组	36	3	3	2	22.22

3 讨 论

全球结核病的发病率在逐年上升, WHO《2012 年全球结核病报告》显示: 2011 年新发肺结核病 870 万例, 140 万人死于肺结核, 支气管结核在菌阳肺结核中占 60%~70%^[3], 支气管结核的患者, 早期症状不典型, 病程时间长, 亦与支气管哮喘、肿瘤相混淆, 早期诊断困难^[4], 早期诊断、规范化治疗尤为重要。

支气管结核一般分为: 炎症浸润型, 溃疡坏死型, 肉芽增殖型, 瘢痕狭窄型, 管壁软化型, 淋巴结痂型, 早期支气管结核治疗应遵循早期、联合、适量、规律、全程的全身化疗原则, 疗程应为 12 个月以上, 有些甚至达 18 个月^[5-6]。70%~80% 支气管结核患者中同时存在肺结核^[7], 病变早期支气管管腔充血水

肿, 炎症渗出, 继而出现肉芽及纤维增殖, 致管腔狭窄或阻塞, 引发肺不张或肺毁损, 支气管结核病变部位局部组织破坏纤维增殖, 致局部血供不足, 反复感染, 缺血缺氧, 口服抗结核药物经胃肠道吸收, 难以到达病灶内部, 致口服化疗药物效果不理想, 临床治疗难度大。

观察组治疗 1、2、3 个月痰菌阴转率显著高于对照组, 但治疗 1 个月后, 观察组病灶吸收率低于对照组, 治疗 2、3 个月后观察组病灶吸收率显著高于对照组, 观察组治疗总有效率明显高于对照组, 治疗 1 个月后观察组病灶吸收率低于对照组, 作者考虑原因有: (1) 抗结核时间过短, 结核菌未能有效杀灭; (2) 支气管镜刷检、灌洗导致病灶在局部肺内播散, 因此在支气管镜下治疗支气管结核的过程中, 应严守操作流程, 先健侧支气管, 后患侧支气管, 预防结核向肺内播散, 随着抗结核治疗时间的延长, 观察组病灶吸收率显著高于对照组。两组患者在肝功能损害、白细胞减少、胃肠道反应等不良反应发生上无明显差异。

经支气管镜注入 (INH + AMK) 联合全身化疗治疗支气管结核, 对以炎症浸润、溃疡坏死型及肉芽增殖型为主的支气管结核患者, 支气管镜下可清除病变周围的分泌物及坏死组织, 改善缺血缺氧, 改善通气, INH + AMK 局部注入药物治疗, 具有局部浓度高、安全性好、不良反应少等优点, 具有良好的疗效, 由于样本收集有限, 未收集到瘢痕狭窄型、管(下转第 3350 页)

的碱基错配时,会引起 DNA 突变率的增加,而产生遗传不稳定性。MGMT 与 DNA 烷基化损伤的修复密切相关,能修复 O6-甲基鸟嘌呤即烷化基团对细胞 DNA 的损伤,在 DNA 损伤修复的早期发挥了重要的作用^[11]。因此 MGMT 正常表达是机体细胞能够维持基因组 DNA 稳定性,修复 DNA 烷化损害的关键酶。有研究表明,MGMT 表达低下与其启动子区异常甲基化有关,后续实验可对此进行进一步探索。hMLH1 能够消除 DNA 复制过程中由于 DNA 聚合酶滑移而引起碱基-碱基错配和插入缺失突环的形成。

由于有研究表明过量氟会造成 DNA 损伤,本实验以此为基础选取修复系统相关基因进行研究,结果显示染氟组 MGMT、hMLH1 mRNA 表达量与对照组相比均有所下降,且下降程度与氟中毒的严重程度成正比,说明过量氟可抑制 MGMT、hMLH1 的表达,可能对机体的 DNA 修复系统造成了一定的损害,导致 DNA 损伤无法正常修复。

氟引起 DNA 损伤的机制比较复杂,可能是多因素共同作用的结果,而研究 DNA 损伤修复基因与氟引起 DNA 损伤之间的关系对损伤机制的猜想有一定的意义。同时对深入研究氟引起 DNA 损伤的机制有一定的参考作用。

参考文献

- [1] 官志忠. 关注地方性氟中毒发病机制研究的重要性和热点问题[J]. 中华地方病学杂志, 2014, 33(2): 119-120.
- [2] 刘清. 氟化物与 DNA 损伤的研究进展[J]. 微量元素与健康研究, 2003, 20(6): 54-57.
- [3] Margreet Hogeweg. 全球防盲资讯[J]. 实用防盲技术, 2007, 2(1): 1-3.

- [4] 刘雨清. 氟化物致突变及致癌性的研究进展[J]. 中国地方病学杂志, 2001, 20(5): 78-79.
- [5] 赵转地, 张爱华, 梁冰, 等. 错配修复基因 hMLH1 和 hMSH2 甲基化及突变与地方性砷中毒关系[J]. 环境与职业医学, 2010, 27(10): 618-621.
- [6] Song GH, Huang FB, Gao JP, et al. Effects of fluoride on DNA damage and caspase-mediated apoptosis in the liver of rats[J]. Biol Trace Elem Res, 2015, 166(2): 173-182.
- [7] Jothirajam M, Sinha S, Ghosh M, et al. Sodium fluoride promotes apoptosis by generation of reactive oxygen species in human lymphocytes [J]. J Toxicol Environ Health A, 2014, 77(21): 1269-1280.
- [8] Peña-Diaz J, Rasmussen LJ. Approaches to diagnose DNA mismatch repair gene defects in cancer[J]. DNA Repair (Amst), 2016, 38: 147-154.
- [9] Li M, Zhang Q, Liu L, et al. Expression of the mismatch repair gene hMLH1 is enhanced in non-small cell lung cancer with EGFR mutations[J]. PLoS One, 2013, 8(10): e78500.
- [10] Yu H, Li H, Cui YA, et al. The mRNA level of MLH1 in peripheral blood is a biomarker for the diagnosis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer [J]. Am J Cancer Res, 2016, 6(5): 1135-1140.
- [11] 张霞, 吕斌, 郝巧玲, 等. 顺铂对 A549 细胞 DNA 修复酶 MGMT 和 DNA-PKcs 表达的影响[J]. 环境与职业医学, 2004, 21(1): 22-25.

(收稿日期: 2016-02-11 修回日期: 2016-05-04)

(上接第 3347 页)

壁软化型、淋巴结痂型支气管结核, 支气管镜下局部注入 INH+AMK 是否对其有效, 有待于大量样本的采集进行验证。在本组中, 女性患者 58 例, 有报道支气管结核好发于青年女性^[8-9], 女性发病率约为男性的 1~3 倍^[10-11], 原因未明, 可能与激素分泌水平有关。

综上所述, 支气管镜下注入 INH+AMK 同时联合全身化疗治疗支气管结核可显著提高痰菌阴转率, 促进肺结核病灶吸收, 提高疗效, 改善患者生活, 是支气管结核治疗的有效方法^[12-13]。

参考文献

- [1] 中华与呼吸杂志编辑委员会. 2012 气管支气管结核诊断及治疗指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(8): 581-282.
- [2] 唐神结, 高文. 临床结核病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 394-395.
- [3] 《中华结核和呼吸杂志》编辑委员会. 支气管结核的几点专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009, 32(8): 568-571.
- [4] 王洪武, 周云芝, 李晶, 等. 支气管镜介入治疗支气管结核 24 例分析[J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(21): 5240-5241.
- [5] 武广亭. 支气管结核雾化及纤维支气管镜介入治疗疗效分析[J]. 中国现代医药杂志, 2006, 8(5): 90-91.

- [6] 刘黎, 李小晶, 谭伟, 等. 初治涂阳肺结核合并支气管内膜结核个体化疗程探讨[J]. 华中医学杂志, 2006, 30(5): 368-369.
- [7] 姜红妮, 瞿介明, 何礼贤. 气管-支气管结核诊断及治疗进展[J]. 中国防痨杂志, 2000, 22(1): 51-55.
- [8] 张正国. 经纤维支气管镜诊治支气管结核 50 例分析[J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(11): 1712-1713.
- [9] 陈文明, 汤志坚, 王利芳. 37 例经纤维支气管镜诊断支气管结核临床分析[J]. 临床肺科杂志, 2007, 12(6): 622-623.
- [10] 张艳平. 支气管结核 68 例临床分析(附纤维支气管镜检查报告)[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2006, 3(4): 72-74.
- [11] Strel'tsov EN, Iakh'iaev KhS. Geography of endobronchial pathology in the Astrakhan Region during anthropogenic burden of the region [J]. Probl Tuberk Bolezn Legk, 2005(9): 50-52.
- [12] 罗百灵, 袁浩. 临床结核病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 646-652.
- [13] 金发光, 刘同刚, 谢永宏, 等. 纤维支气管镜介入在各型气管、支气管结核治疗中的作用探讨[J]. 中国内镜杂志, 2005, 11(9): 904-906.

(收稿日期: 2016-02-21 修回日期: 2016-04-17)