

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.11.028

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210201.1919.016.html\(2021-02-02\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210201.1919.016.html(2021-02-02))

气管支气管结核诊治新进展*

莫胜林 综述, 蒋忠胜[△] 审校

(广西壮族自治区柳州市人民医院感染性疾病科二病区 545006)

[摘要] 气管支气管结核(TBTB)是指气管、支气管发生结核分枝杆菌感染,由于其临床特征、影像学检查无特异性,约有20%的患者因为影像学显示正常而被漏诊或延误诊断。TBTB将引起支气管狭窄、闭塞、肺不张、呼吸衰竭等不良事件,其中高达90%的患者存在一定程度的支气管狭窄。文章对TBTB的流行病学资料、感染途径、临床特征、诊断及治疗等方面的相关进展进行综述,以期给TBTB的诊断及治疗提供一定的参考。

[关键词] 气管支气管结核;支气管镜;介入治疗

[中图分类号] R523

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2021)11-1927-05

New progress in diagnosis and treatment of tracheobronchial tuberculosis*

MO Shenglin, JIANG Zhongsheng[△]

(Second Department of Infectious Disease, Liuzhou Municipal People's Hospital, Liuzhou, Guangxi 545006, China)

[Abstract] Tracheobronchial tuberculosis (TBTB) refers to the Mycobacterium tuberculosis infection of trachea and bronchia. Because its clinical features and imaging examination have no specificity, about 20% of patients are missed or delayed in diagnosis because of normal imaging display. TBTB will cause the adverse events such as bronchial stenosis, occlusion, atelectasis and respiratory failure, and up to 90% of these patients have some degrees of bronchial stenosis. This article reviews the related progress in the aspects of epidemiology, route of infection, clinical features, diagnosis and treatment of TBTB in order to provide some reference for the diagnosis and treatment of TBTB.

[Key words] tracheobronchial tuberculosis; bronchoscope; interventional therapy

气管支气管结核(TBTB)是指气管、支气管发生结核分枝杆菌感染,感染部位包括黏膜、黏膜下层、外膜(软骨和结缔组织)及平滑肌层。其属于肺结核范畴,高达40%的肺结核患者患有TBTB。TBTB的临床症状无特异性,疾病进展呈现高度的不可预测性,且支气管狭窄是TBTB的主要严重后遗症,因此TBTB严重威胁着人类的健康^[1]。

1 流行病学数据

世界卫生组织(WHO)的最新数据显示,目前为止,结核病(TB)是全球十大死亡原因之一,每年约有数百万人感染结核分枝杆菌,艾滋病、多重耐药细菌的流行进一步加剧了TB,其给各国带来了沉重的经济负担。尽管TBTB的确切发生率尚未可知,报道的发生率在6%~54%。TBTB多发于女性和老年患者,20~30岁女性患者中患病的概率显著高于其他年

龄段^[1-2]。

2 发病机制

尽管目前TBTB的发病机制尚未得到完全的解析,但是研究表明,TBTB的结核杆菌感染可危及整个支气管树,其中原发性、双侧上叶及右中叶支气管是常见的发病部位。病理学上,TBTB可影响气管和支气管肌层和软骨。TBTB造成的病理学变化主要有:气管支气管狭窄、黏膜及黏膜下结核浸润、溃疡、纤维组织增生及挛缩、增生性息肉样肿瘤等^[3]。TBTB的主要感染途径有如下4种:(1)结核杆菌直接从临近的实质病灶散播;(2)血源性散播;(3)淋巴结侵蚀支气管;(4)吸入的结核杆菌直接植入支气管壁黏膜。

TBTB的发生和发展是一个极其复杂的过程,此外,一些细胞因子如 γ -干扰素、转化生长因子(TGF)-

* 基金项目:“十三五”国家科技重大专项(2018ZX10302104);广西壮族自治区医药卫生课题(Z20180304);广西壮族自治区柳州市人民医院院内基金立项项目(LRY201905);广西壮族自治区柳州市人民医院院内基金立项项目(LRY201715)。 作者简介:莫胜林(1984-),副主任医师,硕士,主要从事感染性疾病研究。 [△] 通信作者, E-mail:jiangzs1111@126.com。

β 等在 TBTB 的发生、发展中也起到重要作用,有研究表明,他们是支气管狭窄发生的原因之一^[4]。

3 临床表现

TBTB 的临床表现因发病部位、累及范围或病期的不同而有很大差异。研究发现,咳嗽是 TBTB 最主要的临床表现,高达 80% 的患者出现咳嗽的症状;68% 的患者在病程初的 4~6 个月出现气管支气管狭窄;超过 50% 的患者表现出如厌食、全身乏力、体重降低症状;15%~40% 的患者出现咯血症状,主要为轻度咯血;15%~25% 的患者出现不同程度的胸痛;此外,呼吸急促、喘息、低热也是临床常见的表现^[5]。

4 诊断

TBTB 的临床表现无特异性,该特点给临床诊断带来了巨大的挑战。近些年来,TBTB 的诊断金标准是组织学和病理学检查。随着诊断方法的发展,病原学诊断虽然不是 TBTB 诊断的唯一方法,但是仍然扮演者至关重要的角色^[6]。

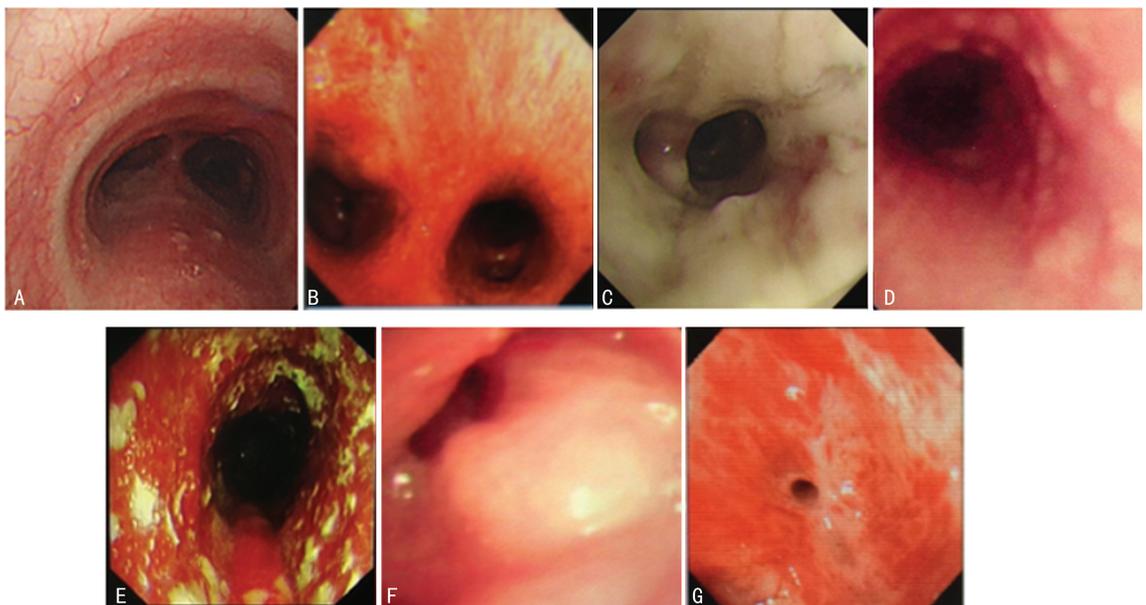
4.1 病原学检查

TBTB 诊断的第一步即为细菌学证据的确认,痰

液涂片如抗酸杆菌染色(FAB)是诊断 TBTB 最重要也是最常用的方法。通常该方法的检出率较低,为 16%~53%,使用新鲜痰液能够提高检出率,这主要是因为近端支气管肉芽包埋了黏液。研究发现,FAB 具有较高的假阴性率,因此,FAB 的阴性结果并不能排除患 TBTB^[7]。

4.2 支气管镜检查

TBTB 早期诊断和预后评估最有价值的方法是支气管镜检查,支气管镜检查可直接检查气管、支气管内病变情况,观察是否存在 TBTB,并且判断部位、范围、类型和严重程度以及大致形成原因等。支气管镜检查除了可以用于 TBTB 的确诊外,还能排除其他基础疾病^[8]。CHUNG 等^[9]依据支气管镜检查结果将 TBTB 分为 7 个亚型(图 1),其分别是:(1)非特异性支气管炎型;(2)水肿-充血型;(3)干酪症活跃型;(4)颗粒状型;(5)溃疡型;(6)肿瘤型;(7)纤维狭窄型。TBTB 各亚型表现特征不同且与疾病的进展密切相关。在各种研究中,纤支镜活检是最有效的确诊方法,诊断率为 30%~84%^[10]。



A:非特异性支气管炎型;B:水肿-充血型;C:干酪症活跃型;D:颗粒状型;E:溃疡型;F:肿瘤型;G:纤维狭窄型。

图 1 支气管镜检查的结果下 TBTB 的 7 个亚型

4.3 影像学检查

胸部影像学是常用的检测方法,有研究显示,10%~30% 的 TBTB 患者胸部 X 线片无异常表现,很难通过常规 X 线片诊断 TBTB^[10]。肺叶片状实质浸润影是胸部 X 线片最常见的表现形式,胸部 X 线片检查结果取决于支气管狭窄的严重程度。CT 成像提供了疾病范围、支气管受累长度、受累支气管远端的任何存活气道/肺实质的有用信息。近年来,高分辨率计算机断层扫描(HRCT)在 TBTB 的诊断上优于常规胸片和标准 CT。在各种研究中,HRCT 扫描

TBTB 报告率超过 90%,然而,即使如此,诊断 TBTB 仍需要病原学证实^[11]。

此外,气道的三维重建可以估测气道的狭窄程度,有助于实行支气管镜检查 and 手术。

4.4 分子诊断

近些年,分子生物学的发展使得以核酸扩增技术为基础的方法引入该领域,新型核酸扩增技术能够显著提高 TBTB 的检出率,并能缩短检测时间。结核分枝杆菌 DNA 检测+利福平耐药基因检测技术的出现使得在 2 个小时内就能检出结核杆菌并检测其耐药

情况,该方法比传统方法明显提高检测效能,并具有更高灵敏度和特异度,可为临床诊断及耐药结核治疗方案的选择提供快速、有价值的参考^[12]。

4.5 其他方法

结核菌素试验(PPD)阳性率为 59.1%,其在免疫功能低下患者中缺乏敏感性,由于与非结核分枝杆菌有交叉反应而缺乏特异性,难以区分非结核分枝杆菌和卡介苗所致的阳性结果,其结果容易出现误判。 γ -干扰素释放试验(IGRA)是疾控中心推荐作为筛查和诊断结核感染的方法之一,其灵敏度为 64%~92%。虽然 IGRA 的灵敏度较高,但其仍不能作为肺结核的诊断依据^[13]。

5 治疗

治疗 TBTB 的主要目标是消除体内感染的结核分枝杆菌以及预防气管支气管狭窄。TBTB 最常见的并发症是支气管狭窄,尽管进行了充分的药物治疗,仍有超过 2/3 的患者可能发生支气管狭窄。此外,肺炎和咯血也是 TBTB 治疗时常见的并发症。病程及预后主要与治疗前病变程度、范围及持续时间有关^[14]。

5.1 皮质类固醇类药物

皮质类固醇类药物目前已用作 TBTB 的辅助治疗药物,当超敏反应是 TBTB 发生的主要机制时,应在早期阶段使用皮质类固醇药物,但晚期阶段,皮质类固醇往往无效^[15]。研究显示,儿童使用皮质类固醇后的临床结局改善,表明皮质类固醇类药物对儿童具有有益作用,推测其通过抗炎反应发挥作用,但目前尚无研究证明其可预防成人支气管狭窄^[16]。

5.2 化学治疗

化学药物治疗 TBTB 与肺结核相似,共有 5 种标准一线药物用于治疗 TBTB,其分别为:异烟肼(Retozide)、利福平(Rifampin)、乙胺丁醇(Ethambutal)、吡嗪酰胺(Pyrazinamide)和链霉素(Streptomycin)。局部抗结核药物也可用于 TBTB 的治疗,包括:雾化吸入抗结核药物、抗结核药物病区灌洗及抗结核药物黏

膜下注射等,但是其治疗效果不一。一般而言,抗结核方案包括两个阶段:强化期(2 个月),随后为持续期(4~7 个月)。化学药物治疗可以显著改善患者的治疗结局,降低结核杆菌的耐药性。有研究报道炎症浸润、溃疡坏死型 TBTB 使用雾化异烟肼、阿米卡星治疗获得明显疗效^[17]。然而,MICHELSEN 等^[10]的研究表明,接受抗结核化疗的患者更容易出现气道狭窄,疾病更容易进展为纤维化。

5.3 经支气管镜介入治疗

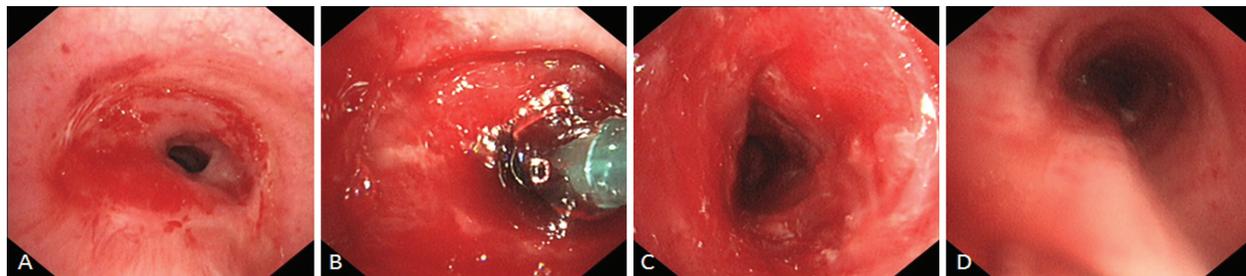
TBTB 治疗的主要后遗症是支气管狭窄,支气管镜介入是治疗支气管狭窄最有效的手段。其应对的主要适应证包括气管、主支气管阻塞性病变,以及病变引起的严重症状,如呼吸困难、喘鸣、顽固性咳嗽和咯血等^[18]。主要的支气管镜介入术包括球囊扩张、支架插入、激光和冷冻手术。不同的方法有其各不相同的特点,因此,临床上须根据气管、支气管采用多种治疗手段相结合的综合治疗^[19]。

5.3.1 球囊扩张术

球囊扩张主要用于纤维狭窄的治疗,可以改善患者的喘息及憋气症状,为肺复张创造有利条件。支气管壁破裂是球囊扩张的并发症之一,应避免过度充气。杨俊勇等^[20]对 40 例 TBTB 狭窄患者的研究显示,支气管镜介入球囊扩张治疗球囊狭窄是安全、简便的方法,且疗效确切,见图 2。

5.3.2 支架植入术

研究发现,球囊扩张治疗超过一次的患者需要进行支架植入术或消融术。支架介入治疗能有效改善患者临床症状,该方法主要适用于气管支气管等大气道严重狭窄导致的呼吸困难甚至危及生活质量的患者。硅酮支架在使用过程中的优点为:易操作、不易形成肉芽组织、有利于气管支气管“狭窄”的恢复^[21-23],见图 3。RYU 等^[21]在一项回顾性研究中评价了支气管镜干预下硅酮支架植入术的临床疗效,其中 75% 的植入硅酮支架患者在取出支架后病程得到成功的干预,仅有 5 例患者需要重新植入支架。



A: 治疗前;B: 球囊扩张;C: 介入治疗手术后;D: 内镜可以容易通过狭窄进入下气道。

图 2 球囊扩张治疗的影像图

5.3.3 其他方法

中央气道阻塞的治疗方法包括激光切除、电烙术

和氩等。激光切除法是通过支气管镜输送激光能量,用于治疗不同支气管内病变的方法。热消融法能够

治疗肉芽增殖型气管支气管病^[24-25]。冷冻手术是另一种选择,它比球囊扩张或激光更安全,术后发生支气管壁穿孔的机会较少,见图 4。有学者对 15 例 TBTB 患者予以规范全身化疗治疗方案同时联合气

管镜下冷冻治疗,冷冻治疗的频率为 4~6 次/例,在治疗后患者的临床症状明显改善,1 个月后复查支气管镜,原气管、支气管病灶及肺内病灶均吸收好转,有效率达 100%^[22,26]。

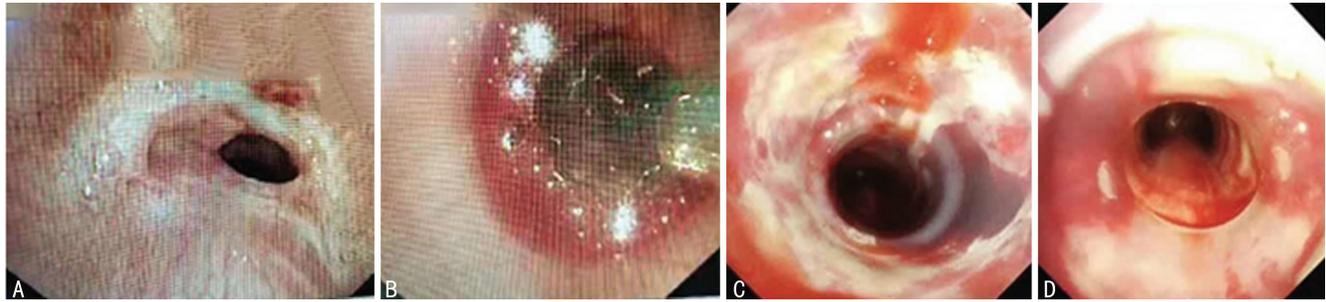


图 3 A:治疗前;B:球囊扩张;C、D:气管狭窄患者经球囊扩张和冷冻治疗无效,行硅酮支架植入后缓解。

图 3 支架介入治疗的影像图

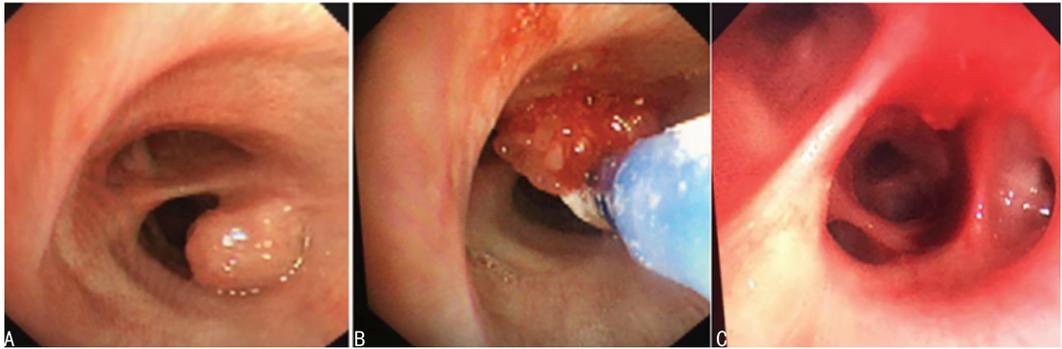


图 4 A:冷冻治疗前;B:冷冻治疗中;C:冷冻治疗后。

图 4 冷冻治疗的影像图

5.4 外科手术治疗

TBTB 外科手术适应证为:气管软化或狭窄经内科保守(支架或扩张)治疗失败者;支气管扩张伴咯血和毁损肺者。患者首先要通过规范的内科治疗控制在全身结核中毒症状,将结核病控制稳定或相对稳定状态,不应该仓促手术和扩大外科治疗范围,否则可导致较多或严重的并发症^[27-28]。

6 小 结

早期诊断和积极的化疗治疗是预防 TBTB 狭窄发生的主要手段。对疑似病例使用支气管镜检查可提高检出率和降低发生并发症的风险。如果药物治疗效果有限,应使用支气管镜和手术方法最大可能的保留肺功能。由于发病机制尚不明确,因此在未来的研究中,需要加强该领域的研究,以期能揭示 TBTB 的发病机制。此外,应努力通过感染控制措施减少该疾病的传播。

参考文献

[1] FURIN J, COX H, PAI M. Tuberculosis[J]. Lancet, 2019, 393(10181):1642-1656.
[2] SIOW W T, LEE P. Tracheobronchial tubercu-

losis: a clinical review[J]. J Thorac Dis, 2017, 9(1):E71-77.
[3] SHAHZAD T, IRFAN M. Endobronchial tuberculosis-a review[J]. J Thorac Dis, 2016, 8(12): 3797-3802.
[4] WANG M, LIU Y, LI D, et al. Endobronchial fibroma in a pneumoconiosis patient with a history of tuberculosis: a case report and literature review[J]. Oncol Lett, 2016, 12(2):1041-1045.
[5] ISMAIL N A, MVUSI L, NANOO A, et al. Prevalence of drug-resistant tuberculosis and imputed burden in South Africa: a national and sub-national cross-sectional survey[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(7):779-787.
[6] GIL G B, GÓMEZ S M, LÓPEZ P R. Tracheobronchial tuberculosis[J]. Arch Bronconeumol, 2018, 54(1):41.
[7] SU Z, CHENG Y, WU Z, et al. Incidence and predictors of tracheobronchial tuberculosis in pulmonary tuberculosis: a multicentre, large-scale and prospective study in southern china [J]. Respiration, 2019, 97(2):153-159.

- [8] 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.
- [9] CHUNG H S, LEE J H. Bronchoscopic assessment of the evolution of endobronchial tuberculosis[J]. Chest 2000, 117(2):385-392.
- [10] MICHELSEN S W, SOBORG B, DIAZ L J, et al. The dynamics of immune responses to *Mycobacterium tuberculosis* during different stages of natural infection; a longitudinal study among Greenlanders[J]. PLoS One, 2017, 12: e0177906.
- [11] 张巍. 支气管肺癌与支气管内膜结核采用增强多层螺旋 CT 诊断的价值分析[J]. 智慧健康, 2020, 6:1-2.
- [12] 虞忻, 宋华峰, 冯彦军, 等. Gene Xpert-MTB/RIF 检测法在结核病诊断中的意义[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(6):985-988.
- [13] 雷丹, 陈羽, 王功茜, 等. γ 干扰素释放试验和结核菌素皮肤试验对活动性结核病与结核感染诊断价值的 Meta 分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(20):3056-3062.
- [14] LIU J, XIE S, YU L, et al. Multidrug resistant lymph node fistula tracheobronchial tuberculosis; a case report[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(49):e18288.
- [15] NAHID P, DORMAN S E, ALIPANAH N, et al. Official American thoracic society/centers for disease control and prevention/infectious diseases society of America clinical practice guidelines; treatment of drug-susceptible tuberculosis[J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(7): e147-195.
- [16] PRASAD K, SINGH M B, RYAN H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 4(4): CD002244.
- [17] DRAIN P, BAJEMA K, DOWDY D, et al. Incipient and sub-clinical tuberculosis; a clinical review of early stages and progression of infection [J]. Clin Microbiol Rev, 2018, 31(4): e00021-000118.
- [18] ABDULLAH H, QUEK C Z. Undiagnosed acute phase endobronchial tuberculosis with progression to irreversible tracheobronchial stenosis [J]. BMJ Case Rep, 2017, 2017: 2017219877.
- [19] FAISAL M, HARUN H, HASSAN TM, et al. Treatment of multiple-level tracheobronchial stenosis secondary to endobronchial tuberculosis using bronchoscopic balloon dilatation with topical mitomycin-C [J]. BMC Pulm Med, 2016, 16(1):53.
- [20] 杨俊勇, 关文龙. 无痛支气管镜介入球囊扩张治疗气管结核性狭窄 40 例安全性分析[J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(11):2118, 2133.
- [21] RYU Y J, KIM H, YU C M, et al. Use of silicone stents for the management of post-tuberculosis tracheobronchial stenosis[J]. Eur Respir J, 2006, 28(10):1029-1035.
- [22] GE Y L, LIU C H, WANG M H, et al. Tuberculosis antibody and tuberculin positive tests initially misdiagnosed as active tuberculosis in a broncholithiasis patient with recurrent hemoptysis and fever proven by lung lobectomy[J]. Clin Lab, 2019, 65(1):180713.
- [23] TSUKIOKA T, TAKAHAMA M, NAKAJIMA R, et al. Efficacy of surgical airway plasty for benign airway stenosis[J]. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2016, 22(1):27-31.
- [24] AKTAS T, AKTAS F, OZMEN Z, et al. Tracheobronchopatia osteochondroplastica: three case reports with literature review[J]. Niger J Clin Pract, 2017, 20(4):495-497.
- [25] GLAZIOU P, FLOYD K, RAVIGLIONE M C. Global epidemiology of tuberculosis[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2018, 39(3):271-285.
- [26] LOBUE P A, MERMIN J H. Latent tuberculosis infection; the final frontier of tuberculosis elimination in the USA[J]. Lancet Infect Dis, 2017, 17(10):e327-333.
- [27] GAGNEUX S. Ecology and evolution of *Mycobacterium tuberculosis*[J]. Nat Rev Microbiol, 2018, 16(4):202-213.
- [28] KRITSKI A, ANDRADE K B, GALLIEZ R M, et al. Tuberculosis; renewed challenge in Brazil [J]. Rev Soc Bras Med Trop, 2018, 51(1):2-6.