

## 86 例多耐药空洞型肺结核介入辅助治疗的成效分析

贾育红, 刘 新

(河南省胸科医院, 河南 郑州 450003)

**[摘要]** **目的** 探讨经纤维支气管镜进行结核空洞注药治疗耐多药肺结核的临床疗效。**方法** 在 X 线透视下经纤维支气管镜导管介入空洞注入左氧氟沙星、阿米卡星、异烟肼、吡嗪酰胺等抗结核药物, 加全身化学治疗(化疗)治疗耐多药肺结核患者 86 例(治疗组), 并与单纯化疗的 94 例患者(对照组)进行对照研究。**结果** 治疗组痰菌转阴率在治疗 1 个月、3 个月、6 个月后分别为 17.44%、65.11%、87.21%, 显著高于对照组的 0.00%、30.85% 及 55.32%(两两比较, 均  $P < 0.01$ )。治疗 3 个月后, 治疗组病灶显效(显著吸收+吸收)率为 95.35%, 空洞闭合率为 38.37%, 显著高于对照组的 58.51% 及 13.83%(两两比较, 均  $P < 0.01$ )。**结论** 全身化疗加经纤维支气管镜导管介入空洞内局部注药治疗耐多药肺结核, 疗效显著优于单纯全身化疗。

**[关键词]** 结核, 肺; 结核分枝杆菌; 抗药性, 微生物; 耐多药结核; 抗结核治疗; 介入疗法; 纤维支气管镜

**[中图分类号]** R521 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2009)01-0010-04

## Therapeutic effect of 86 multi-drug resistant cavernous pulmonary tuberculosis by interventional therapy

JIA Yu-hong, LIU Xin (The Chest Hospital of Henan Province, Zhengzhou 450003, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate therapeutic effect of interventional injecting medicines through fiberbronchoscope on multi-drug resistant cavernous pulmonary tuberculosis (MDR-TB). **Methods** Eight-six patients (treatment group) with cavernous pulmonary MDR-TB were treated with both injecting levofloxacin, amikacin, isoniazid, pyrazinamide through fiberbronchoscope catheter and routine chemotherapy, 94 cases in the control group were only given routine general chemotherapy. **Results** After 1, 3, 6 months treatment, the sputum negative conversion rate in treatment group was 17.44%, 65.11% and 87.21% respectively, which were significantly higher than those in control group (0.00%, 30.85% and 55.32%) respectively ( $P < 0.01$ ). After 3 months treatment, the effective rate in treatment group was 95.35%, cavity closure rate was 38.37%; which were significantly higher than those in control group (58.51% and 13.83%) respectively ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** The therapeutic effect of MDR-TB treated with intervention injecting drugs in cavity by fiberbronchoscope and routine chemotherapy is superior to only routine chemotherapy.

**[Key words]** tuberculosis; pulmonary; *Mycobacterium tuberculosis*; drug resistance, microbial; multi-drug resistant tuberculosis; antituberculous therapy; intervention therapy; fiberbronchoscope

[Chin Infect Control, 2009, 8(1): 10-13]

结核杆菌耐药是肺结核化学治疗(化疗)失败的主要原因之一, 特别是耐多药结核病的防治是迫切需要解决的重大课题<sup>[1-2]</sup>。我们在透视下经纤维支气管镜导管介入空洞内注药, 加全身化疗治疗耐多药肺结核患者 86 例, 取得较满意疗效, 现报告如下。

### 1 对象与方法

1.1 研究对象 本院 2004—2007 年住院复治的耐多药肺结核患者 180 例, 均符合中华医学会结核病学分会的耐多药结核病诊断标准<sup>[3]</sup>。

1.2 病例选择标准 (1) 至少对异烟肼、利福平 2

[收稿日期] 2008-02-22

[作者简介] 贾育红(1968-), 女(汉族), 河南省辉县市人, 副主任医师, 主要从事结核病及医院感染管理研究。

[通讯作者] 贾育红 E-mail: jia yuhong68@163.com

种及 2 种以上抗结核药同时耐药。(2) 年龄 18~65 岁,性别不限。(3) 继发性肺结核(浸润型肺结核空洞或慢性纤维空洞)。(4) 无肺心病、糖尿病。(5) 能承受纤维支气管镜治疗。(6) 治疗前行痰涂片查结核分枝杆菌阳性者。随机抽样分为治疗组与对照组。

1.3 方法

1.3.1 检测方法 结核分枝杆菌涂片采用荧光法,药物敏感试验采用比例法,具体操作参照《结核病诊断细菌学检验规程》<sup>[4]</sup>进行。两组对各治疗药物耐药性差异无显著性(均  $P > 0.05$ ),具有可比性。

1.3.2 全身化疗方案 两组相同。(1)强化期:均为 3 个月左氧氟沙星 + 吡嗪酰胺 + 阿米卡星 + 对氨基水杨酸钠或丙硫乙烟胺 + 异烟肼。(2)巩固期:18 个月左氧氟沙星 + 对氨基水杨酸钠或丙硫乙烟胺 + 异烟肼。(3)剂量及用法:左氧氟沙星 0.6 g,1 次/d,口服;吡嗪酰胺 1.5 g,1 次/d,口服;阿米卡星 0.4 g,1 次/d,静脉滴注;异烟肼 0.4 g 及对氨基水杨酸钠 8.0~12.0 g,1 次/d,静脉滴注;耐对氨基水杨酸钠者改用丙硫乙烟胺 0.2 g,3 次/d,口服。

1.3.3 介入治疗方法 治疗组强化期经纤维支气管镜导管介入空洞内注入异烟肼 0.3 g、阿米卡星 0.4 g、左氧氟沙星 0.4 g、吡嗪酰胺 1.5 g 及泛影葡胺凝胶,每 1~2 周一次,痰菌转阴后再巩固治疗 1~2 次。具体方法为:患者首先行泛影葡胺皮试,阴性后根据 CT 片或 X 线正侧位胸片判断空洞所在的段支气管或亚段支气管引流区域,并估算空洞容量,配制抗结核药泛影葡胺凝胶。在放射科行常规纤维支气管镜检查,将纤维支气管镜镜头末端固定于空洞病灶所在段支气管或亚段支气管,经活检孔插入内有引导钢丝的支气管动脉化疗所用 6 号导管,由钢丝引导,从亚段支气管缓缓向前推进,一般于导管伸出镜头再向前推进 3~5 cm,退出钢丝,由导管外

口注入泛影葡胺 1 mL。X 线透视下可见空洞内造影剂显影,证实导管已到空洞引流支气管,吸净空洞内分泌物,注入生理盐水 10 mL,反复抽吸,最后注入已配制的含药凝胶至镜下见凝胶溢出,透视证实空洞已充满为止,拔管退镜。术后患者取侧卧位 4 h。

1.4 观察项目 (1)痰菌检查:纤维支气管镜治疗期间,每半月行痰菌检查 1 次,如出现阴性,连续留取 3 次晨痰送检(安排在下次介入治疗前)。痰菌转阴及介入治疗疗程结束时各痰培养 1 次,后每个月行痰涂片 2 次。(2)X 线检查:治疗及观察期间每 3 个月摄片 1 次,每次介入治疗时均可通过透视观察空洞变化,必要时可局部摄片。(3)其他检查:治疗前及治疗期间每个月查肝、肾功能及血、尿常规各 1 次,有相应症状时可随时复查及进行血尿酸检查。(4)随诊:出院后每个月门诊复查 1 次。

1.5 疗效判定 (1)细菌检查:连续 3 次痰涂片阴性及培养转阴。(2)X 线检查:胸片显示病灶吸收  $\geq 1/2$  为显著吸收,  $< 1/2$  为吸收,病灶无明显变化为未变,病灶扩大或增多为恶化;空洞消失为闭合,空洞缩小  $\geq 1/2$  为缩小,缩小  $< 1/2$  为不变,增大  $\geq 1/2$  为增大。(3)症状:症状减轻或消失为有效,症状无改变为无效。

1.6 统计学处理 计量资料采用  $t$  检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验。

2 结果

2.1 一般资料 治疗组 86 例,年龄 18~65 岁,病程 3~12 年;对照组 94 例,年龄 22~60 岁,病程 2~13 年;两组临床资料可比性见表 1。两组患者分离的结核杆菌对抗结核药物的耐药率见表 2。

表 1 治疗组与对照组临床资料比较

Table 1 Comparison between clinical data in treatment and control groups

组别	年龄(岁)	性别(例)		病程(年)	空洞(n,%)			
		男	女		多发	单发	纤维性	干酪性
治疗组(n=86)	35.25 ± 5.83	60	26	4.52 ± 2.83	37(43.02)	49(56.98)	20(23.26)	66(76.74)
对照组(n=94)	37.35 ± 5.32	63	31	4.81 ± 3.25	39(41.49)	55(58.51)	22(23.40)	72(76.60)
$t$ 或 $\chi^2$	$t = 0.44$	$\chi^2 = 0.06$		$t = 0.21$	$\chi^2 = 0.00$		$\chi^2 = 0.02$	
$P$	$> 0.05$	$> 0.05$		$> 0.05$	$> 0.05$		$> 0.05$	

表 2 治疗组与对照组患者对抗结核药物的耐药率(n, %)

Table 2 Resistance to antitubercotics in patients in treatment and control groups (n, %)

组别	利福平	异烟肼	链霉素	左氧氟沙星	氧氟沙星	阿米卡星	乙胺丁醇	对氨基水杨酸钠	丙硫乙烟胺
治疗组(n=86)	86(100.00)	86(100.00)	42(48.84)	8(9.30)	50(58.14)	10(11.63)	42(48.84)	23(26.74)	28(32.56)
对照组(n=94)	94(100.00)	94(100.00)	48(51.06)	6(6.38)	51(54.26)	9(9.57)	40(42.55)	20(21.28)	31(32.98)
$\chi^2$	-	-	0.09	0.53	0.28	0.20	0.72	0.74	0.004
P	-	-	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

由于吡嗪酰胺仅在 pH 为 5.5 的酸性条件下才能转化为杀菌的吡嗪酸,而结核菌在酸性条件下生长很差,甚至不生长,从而导致吡嗪酰胺的敏感试验一直是实验室中的一个难题,本院细菌室未开展吡嗪酰胺敏感试验

2.2 疗效观察 治疗 1 个月、3 个月、6 个月后,两组患者痰菌转阴情况见表 3。所有病例均经随访观察,治疗组与对照组随访满 1 年者分别为 56 例和 65 例,均无痰菌复阳。两组患者 X 线胸片结果比较:治疗 3 个月后,治疗组病灶显效(显著吸收+吸收)率为 95.35%(82/86),空洞闭合率为 38.37%(33/86),显著高于对照组的 58.51%(55/94)及 13.83%(13/94),见表 4;治疗组发热、咳嗽、咳痰、胸痛症状消失率高于对照组,详见表 5。

2.3 并发症与药物不良反应 治疗组均未出现病灶播散和气胸;有 5 例因空洞缩小,反复多次寻找引流支气管过程中出现小量咯血;4 例在介入治疗后当日出现发热,但 24 h 内体温降至正常。对照组在治疗中发生咯血 13 例。两组患者药物胃肠道反应、肝功能及血尿酸异常等均无明显差异。

### 3 讨论

耐多药肺结核是指耐异烟肼和利福平 2 种或 2 种以上抗结核药物的结核分枝杆菌引起的肺结核,常规化疗空洞难以闭合,痰菌难以转阴,治疗效果差,是结核病控制的棘手问题。耐多药肺结核患者临床治疗效果差的原因是多方面的,除了耐药程度、经济、营养状况、药物依从性等原因外,复治病例肺部反复感染,多数病程较长,肺组织纤维增生、局部血供减少,影响药物对病变的渗透。空洞内的结核分枝杆菌数量最多可达  $10^7 \sim 10^9$ ,且生长繁殖活跃<sup>[5]</sup>,而结核空洞内的药物浓度很难达到最低抑菌浓度,口服或静脉化疗不理想。近 10 余年来,纤维支气管镜的临床应用日渐成熟与普及,有学者开展了纤维支气管镜下的空洞型肺结核的介入治疗<sup>[6-7]</sup>,但是介入治疗的介质为液体状,在病灶空洞内停留的时间较短,加之治疗药物仍为 1~2 种水溶性抗结核药物,疗效有限,而且易于造成支气管播散。

我们在 X 线透视下经纤维支气管镜导管介入,注入造影剂证实已插至引流支气管的过程中,疏通了支气管,改善了引流,冲洗时促使洞壁干酪坏死组织脱落和排出,有利于清除细菌及其毒素,利于肉芽组织的生长修复和空洞净化<sup>[8]</sup>。注药时采用凝胶剂型,增大了药物的黏稠度,可大大延长药物保留时间。含药凝胶状介质降低了支气管黏膜对药物的吸收能力,使空洞内的药物浓度增高,在凝胶的作用下,抗结核病药缓慢释放,药物作用时间可长达 10

表 3 治疗组与对照组患者痰菌转阴情况(n, %)

Table 3 Sputum negative conversion rates in treatment and control groups (n, %)

组别	痰菌转阴		
	治疗 1 个月	治疗 3 个月	治疗 6 个月
治疗组(n=86)	15(17.44)	56(65.11)	75(87.21)
对照组(n=94)	0(0.00)	29(30.85)	52(55.32)
$\chi^2$	15.68	19.80	20.48
P	<0.01	<0.01	<0.01

表 4 治疗组与对照组患者胸片显示病灶变化情况比较(例)

Table 4 Change in foci showed by chest x-ray between treatment and control groups (case)

组别	浸润病灶			空洞			
	显效	未变	恶化	闭合	缩小	未变	恶化
治疗组(n=86)	82	4	0	33	39	14	0
对照组(n=94)	55	21	18	13	47	18	16
$\chi^2$	35.89			12.96			
P	<0.01			<0.01			

表 5 治疗组与对照组患者临床症状消失率比较(%)

Table 5 Comparison between clinical symptoms disappearance rates in treatment and control groups (%)

组别	发热	咳嗽	咳痰	胸痛
治疗组	100.00(70/70)	90.70(78/86)	84.88(73/86)	68.75(22/32)
对照组	60.87(42/69)	47.87(45/94)	52.13(49/94)	42.86(21/49)
$\chi^2$	17.00	38.06	22.06	5.21
P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05

~14 d 左右<sup>[9]</sup>,有利于对耐药结核菌的杀灭。耐多药肺结核患者肺空洞的引流支气管绝大部分存在黏膜充血水肿、肉芽组织增生、纤维疤痕挛缩等,导致该引流支气管狭窄或闭锁,使该空洞不易闭合。介入治疗 1~2 次后,该引流支气管黏膜充血水肿和肉芽组织消失,气管狭窄程度均有不同程度改善,有利于空洞内容物引流和空洞闭合。因注药部位准确,保留时间长,治疗 1 个月后痰菌转阴率可达 17.44%,并能很快改善发热、咳嗽、胸闷等症状;治疗 6 个月,痰菌转阴率达 87.21%,病灶显效率和空洞闭合率均显著高于对照组(均  $P < 0.01$ )。由于介入治疗 1 次的最大药物剂量为 20 mL,等同于 1 日的化疗剂量,药物经支气管注入,而非经口服进入血液循环,因此不会造成短期内血药浓度的急剧升高,对肝肾功能影响小,安全性高,患者也容易接受。

为避免出现并发症,应严格掌握适应证,合并心肺功能不全、咯血、气胸或肺部感染的患者暂不宜采用本疗法。因需在透视下进行,应严格观察患者血常规白细胞计数,如低于正常则停止治疗。

## [参 考 文 献]

- [1] WHO/ IUATLD Global working group on antituberculosis drug resistance surveillance. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis [M]. Geneva: WHO, 1997: 216.
- [2] Haarrow E M, Rangel J M, Arriega J M, *et al.* Epidemiology and clinical consequence of drug resistant tuberculosis in a Guatemalan hospital [J]. Chest, 1998, 113: 1452 - 1458.
- [3] 汪谋岳. 耐药结核病处理指南简介[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1998, 21(6): 381 - 383.
- [4] 中国防痨协会. 结核病诊断细菌学检验规程[J]. 中国防痨杂志, 1996, 18(1): 28 - 31.
- [5] 郑春燕. 现代结核病化疗及细菌耐药的对策[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1992, 15(6): 360 - 362.
- [6] 张耀亭, 钱惠康, 陈美琴. 经纤维支气管镜导管介入治疗耐多药肺结核[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1997, 20(6): 354 - 357.
- [7] 刘长庭, 张进川. 现代纤维支气管镜诊断治疗学[M]. 北京: 人民军医出版社, 1997: 13 - 15; 40 - 45.
- [8] 杨茂侯, 侯乐志, 李修阳. 呼吸系统疾病介入治疗学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1995: 121.
- [9] 王安生, 王巍, 林明贵. 含药凝胶介入治疗耐多药空洞肺结核的初步临床研究[J]. 中国防痨杂志, 2005, 27(1): 26 - 28.

## · 学术动态 ·

### 利奈唑胺在导管相关菌血症治疗中的商榷

李春辉 译

(中南大学湘雅医院, 湖南 长沙 410008)

2007 年 3 月 19 日, 美国食品和药物管理局 (FDA) 对医疗机构专业人员发出警告, 使用利奈唑胺治疗导管相关血流感染将会导致患者死亡率增加。

药品监督网, FDA 的安全信息和不利事件报道, 此警告是基于 726 名患者(包括导管相关血流感染患者)开放性随机实验的数据, 研究显示, 使用利奈唑胺与使用万古霉素、苯唑西林、双氯西林相比, 增加了死亡的危险性。

研究者也同时认为危险因素与感染的种类有关。在 84 天的观察中, 使用利奈唑胺治疗革兰阴性细菌感染同其他药物相比, 死亡率增高(26.7% VS 9.1%); 在同时有革兰阴性菌和革兰阳性菌感染(34.8% VS 17.9%)及研究开始时没有感染情况下的危险性增加(26.3% VS 13.0%); 仅有革兰阳性菌感染的患者死亡率无增加(16.7% VS 17.2%)。

FDA 提醒医护人员, 利奈唑胺尚未被批准用于治疗导管相关血流感染或导管部位感染, 也无用于治疗革兰阴性细菌感染的指征。如果感染已明确或可疑, 建议立即实行合理的用药治疗。

利奈唑胺被批准的抗感染治疗适应证包括: 耐万古霉素屎肠球菌感染、未合并骨髓炎的复杂性皮肤或皮肤软组织感染(包括糖尿病足)、非复杂性皮肤或皮肤软组织感染、医院获得性肺炎和社区获得性肺炎。

## [参 考 文 献]

- [1] Yael W. Waknine Off-Label Use of Linezolid Linked to Increased Death Risk[EB/OL]. (2007-03-19). <http://www.medscape.com/viewarticle/553803>.