

支气管镜下介入注药冷冻联合雾化吸入 治疗气管支气管结核

徐元龙¹, 费贤树¹, 田曼²

1. 南京中医药大学附属南京医院结核科, 江苏 南京 210000; 2. 南京医科大学附属儿童医院呼吸科, 江苏 南京 210008

摘要: **目的** 分析对气管支气管结核(TBTB)采用支气管镜下介入注药冷冻联合雾化吸入方法治疗的临床疗效。**方法** 选取2019年5月至2023年2月南京中医药大学附属南京医院收治的TBTB 60例患者为研究对象,采用中心随机法随机分为两组各30例,对照组采用常规治疗联合雾化抗结核治疗,观察组在对照组基础上采用支气管镜下介入注药冷冻治疗。治疗3个月后比较两组患者痰菌转阴率、免疫功能相关指标[CD4⁺、CD8⁺、腺苷脱氨酶(ADA)]、炎症相关指标[γ-干扰素(IFN-γ)、白细胞介素-4(IL-4)、红细胞沉降率(ESR)]水平、症状缓解时间及不良反应。**结果** 治疗3个月后,观察组患者IFN-γ、ESR水平和症状缓解时间显著低于对照组($P < 0.05$);痰菌转阴率、CD4⁺、ADA和IL-4水平显著高于对照组($P < 0.05$)。观察组总不良反应发生率低于对照组,差异有统计学意义(10.00% vs 33.33%, $\chi^2 = 4.812$, $P < 0.05$)。**结论** 支气管镜下介入注药冷冻联合雾化吸入抗结核治疗TBTB具有良好的临床疗效,可有效提高患者免疫功能,减轻其炎症反应,减少不良反应。

关键词: 气管支气管结核; 支气管镜; 注药冷冻; 雾化

中图分类号: R523 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2024)10-1556-04

Bronchoscopic drug injection and cryotherapy combined with atomization inhalation in treatment of tracheobronchial tuberculosis

XU Yuanlong*, FEI Xianshu, TIAN Man

* Tuberculosis Department, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210000, China

Corresponding author: FEI Xianshu, E-mail: winner3891@126.com

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of bronchoscopic drug injection and cryotherapy combined with atomization inhalation for tracheobronchial tuberculosis (TBTB). **Methods** From May 2019 to February 2023, 60 patients with TBTB treated in Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine were selected as the study subjects, and were randomly divided into two groups with 30 cases in each group by the central randomization method. The control group received conventional therapy combined with atomization of anti-tuberculosis treatment, while the observation group received bronchoscopic drug injection and cryotherapy of anti-tuberculosis on the basis of the control group. After 3 months of treatment, sputum negative conversion rate, immune function-related indicators [CD4⁺, CD8⁺, adenosine deaminase (ADA)], inflammation-related indicators [γ-interferon (IFN-γ), interleukin-4 (IL-4), erythrocyte sedimentation rate (ESR)], symptom relief time and adverse reactions were compared between two groups. **Results** After 3 months of treatment, IFN-γ and ESR levels, and symptom relief time in observation group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$), while the sputum negative conversion rate, CD4⁺, ADA and IL-4 levels were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). The incidence of total adverse reactions in observation group was lower than that in control group (10.00% vs 33.33%, $\chi^2 = 4.812$, $P < 0.05$). **Conclusion** Bronchoscopic drug injection and cryotherapy combined with atomization inhalation of anti-tuberculosis for TBTB has a

good clinical efficacy, and it can effectively improve the immune function, relieve the inflammatory response, and reduce the adverse reactions in patients with TBTB.

Keywords: Tracheobronchial tuberculosis; Bronchoscopy; Drug injection and cryotherapy; Atomization

Fund program: Jiangsu Provincial Health and Family Planning Commission Scientific Research Project (LGY2017005)

气管支气管结核 (tracheobronchial tuberculosis, TBTB) 是发生在气管及支气管黏膜、黏膜下层、平滑肌及软骨等位置的常见结核病, 临床常表现为咳嗽、咳痰等症状^[1]。据报道, TBTB 在活动性肺结核中的发生率超过 50%^[2-3], 随着病情逐渐发展, 将会引发呼吸衰竭、肺不张, 严重影响患者生命质量。目前, 临床治疗 TBTB 主要手段为药物治疗, 但药物治疗无法在病灶局部达到满意的药物浓度。支气管镜注药冷冻可通过支气管镜发现病灶部位, 并通过释放高压二氧化碳节流膨胀制冷, 破坏病变组织的酶活性, 终止细胞正常代谢过程而使细胞凋亡, 同时可减慢血液流速, 加速病变组织坏死, 具有创伤小、效果佳、并发症少等优点^[4-5]。而雾化吸入是利用高速氧气气流, 使药液形成雾状, 再由呼吸道吸入, 从而达到治疗目的, 具有起效快、副作用少等优点^[6-7]。本研究探讨支气管镜下介入注药冷冻联合雾化吸入抗结核药治疗 TBTB 的临床疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 5 月至 2023 年 2 月南京中医药大学附属南京医院收治的 60 例 TBTB 患者为研究对象, 采用中心随机法随机分为观察组与对照组各 30 例, 两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。纳入标准: (1) 符合 2012 年《气管支气管结核诊断和治疗指南(试行)》^[8] 中气管支 TBTB 相关诊断标准; (2) 结核分枝杆菌呈阳性; (3) 年龄 18~50 岁; (4) 具有正常语言沟通及理解能力; (5) 患者及家属均签署《知情同意书》。排除标准: (1) 合并血液疾病; (2) 合并全身重要脏器病变; (3) 免疫功能异常; (4) 合并精神及神经系统疾病; (5) 意识不清者; (6) 孕期及哺乳期妇女。脱落及剔除标准: (1) 调整治疗方案者; (2) 因突发原因需中止治疗者; (3) 不良反应严重者; (4) 依从性较差者; (5) 私自使用本研究以外药物者。本研究经医院伦理委员会审批 (伦理批号: KY-2019026)。

表 1 两组患者一般资料比较 ($n=30$)

Tab. 1 Comparison of general data between two groups ($n=30$)

组别	性别[例(%)]		疾病类型[例(%)]			年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	病程(月, $\bar{x}\pm s$)
	男	女	肉芽增殖型	淋巴结瘰型	溃疡坏死型		
观察组	11(36.67)	19(63.33)	10(33.33)	8(26.67)	12(40.00)	36.57 \pm 7.81	6.65 \pm 1.97
对照组	9(30.00)	21(70.00)	9(30.00)	10(33.33)	11(36.67)	35.80 \pm 8.86	6.40 \pm 2.34
χ^2/t 值	0.300		0.318			0.356	0.447
P 值	0.584		0.853			0.723	0.657

1.2 研究方法 对照组采用常规疗法联合雾化吸入抗结核治疗, 即异烟肼 (国药准字 H12021261, 天津华津制药, 规格: 0.1 g \times 20 片) 3 片+利福平 (国药准字 H20063445, 河南太龙药业, 规格: 0.15 g \times 24 粒) 4 粒+吡嗪酰胺 (国药准字 H20055951, 蚌埠丰原涂山制药, 规格: 0.25 g \times 30 片) 3 片+乙胺丁醇 (国药准字 H20054185, 雷允上药业集团, 规格: 0.25 g \times 100 片) 3 片, 空腹服用, 1 次/d, 同时雾化吸入异烟肼注射液 (国药准字 H12020970, 天津金耀药业, 规格: 50 mg \times 2 mL) 0.2 g, 25 min/次, 2 次/d, 共治疗 3 个月。观察组在上述基础上采用支气管镜下介入注药冷冻治疗, 即将支气管镜插入病变部位支气管, 用 0.9% 氯化钠溶液冲洗清除腔内及病灶分泌物, 导管

插入纤维支气管镜活检钳孔, 随后通过导管注入 0.2 g 异烟肼注射液 (国药准字 H12020970, 天津金耀药业, 规格: 50 mg \times 2 mL), 纤维支气管镜插入距病灶 0.5 cm 处, 置入冷冻刀头, 冷冻持续约 25~45 s, 取另一冷冻点, 重复该过程, 每周 1~2 次, 共 3 个月。

1.3 观察指标 治疗 3 个月后观察以下指标。(1) 痰菌转阴率: 取两组患者夜间痰、晨间痰、即刻痰, 涂至玻片, 随后进行抗酸染色, 送至显微镜下观察。(2) 免疫功能相关指标: 流式细胞仪检测患者外周血 CD4⁺、CD8⁺、腺苷脱氨酶 (ADA) 水平。(3) 炎症相关指标: 检测 γ 干扰素 (IFN- γ)、白细胞介素-4 (IL-4)、红细胞沉降率 (ESR); 取两组患者外周静脉血, 经 ADA 试剂盒检测 ADA 活性, T 细胞斑点试验试

剂盒检测 IFN- γ 、IL-4 水平,魏氏法检测 ESR 水平。

(4) 症状缓解时间:观察两组患者咳嗽、咳痰、气促症状缓解时间。(5) 不良反应:观察两组患者胸痛、出血、呼吸困难不良反应情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件分析数据。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料采用例(%)描述,组间比较采用 χ^2 检验及行 \times 列表 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者痰菌转阴率比较 治疗3个月后,观察组患者痰菌转阴率为 86.67% (26/30),高于对照组的 60.00% (18/30) ($\chi^2 = 5.455$, $P = 0.020$)。

2.2 两组患者免疫功能和炎症相关指标比较 治疗3个月后,观察组患者 CD4⁺、ADA、IL-4 水平高于对照组,IFN- γ 、ESR 水平均低于对照组 ($P < 0.01$)。两组患者 CD8⁺ 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2、表 3。

2.3 两组患者症状缓解时间比较 治疗3个月后,观察组患者咳嗽、咳痰、气促症状缓解时间早于对照组 ($P < 0.01$)。见表 4。

2.4 两组患者不良反应比较 治疗3个月后,观察组患者总不良反应发生率低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 2 两组患者免疫功能相关指标比较 ($n = 30$, $\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of immune function related indexes between two groups ($n = 30$, $\bar{x} \pm s$)

组别	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	ADA(u/L)
观察组	38.34 \pm 3.60	20.34 \pm 2.21	10.60 \pm 1.53
对照组	34.18 \pm 2.80	19.40 \pm 2.41	8.52 \pm 1.25
t 值	4.996	1.575	5.766
P 值	<0.001	0.121	<0.001

表 3 两组患者炎症相关指标比较 ($n = 30$, $\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of inflammation-related indicators between two groups ($n = 30$, $\bar{x} \pm s$)

组别	IFN- γ (ng/mL)	IL-4(ng/mL)	ESR(mm/1h)
观察组	32.65 \pm 3.36	157.27 \pm 6.28	25.43 \pm 4.18
对照组	44.45 \pm 3.61	148.59 \pm 6.03	29.93 \pm 4.76
t 值	13.105	5.461	3.891
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 两组患者症状缓解时间比较 ($n = 30$, d , $\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of time to symptom relief between two groups ($n = 30$, d , $\bar{x} \pm s$)

组别	咳嗽	咳痰	气促
观察组	3.77 \pm 0.50	3.20 \pm 0.41	2.87 \pm 0.63
对照组	6.87 \pm 0.35	6.73 \pm 0.45	5.97 \pm 0.41
t 值	27.820	31.760	22.589
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

表 5 两组患者不良反应比较 [$n = 30$, 例(%)]

Tab. 5 Comparison of adverse reactions between two groups [$n = 30$, case(%)]

组别	胸痛	出血	呼吸困难	总不良反应
观察组	0	2(6.67)	1(3.33)	3(10.00)
对照组	2(6.67)	5(16.67)	3(10.00)	10(33.33)
χ^2 值				4.812
P 值				0.028

3 讨论

TBTB 是临床常见呼吸系统疾病,常见发病部位为气管支气管黏膜及黏膜下层^[9-10]。由于 TBTB 发病较慢,症状较多,特异性较差,若未及时采取有效治疗,易导致肺不张、支气管狭窄等并发症。目前,临床常采用四联抗结核全身化疗^[11],但疗效欠佳,故采取有效措施对临床治疗 TBTB 具有重要意义。

相关研究表明,支气管镜下给抗结核药治疗可明显降低 TBTB 患者痰菌转阴率,增强免疫功能,改善炎症水平^[12],还有报道指出,支气管镜冷冻术联合球囊扩张能够有效治疗瘢痕狭窄型支气管结核气道闭塞,且具有较高安全性^[13]。本研究结果显示,治疗3个月后,观察组患者痰菌转阴率、炎症指标均优于对照组,与上述研究相似,其原因可能为支气管镜介入冷冻注药能够对病变部位进行支气管冲洗抽吸,从而清除病灶坏死组织,可更好地为药物进行通畅引流,同时可将抗结核药物直接注入病灶,增高局部药物浓度,增强对病灶内结核菌的杀灭作用,可最大程度抑制炎症介质释放,减少细胞浸润及纤维化反应,从而缓解病灶部位炎症。

本研究治疗3个月后,观察组免疫功能相关指标改善,症状缓解时间早于对照组,表明支气管镜注药冷冻联合雾化吸入给药治疗能够增强患者免疫功能,改善患者症状,分析原因可能为以下几点:(1) 支气管镜介入冷冻给药治疗时将患者气道分泌物抽吸干净,使 CD4⁺ 细胞分泌增多,促进 B 细胞、T 细胞及其他免疫细胞增殖分化,减弱 CD8⁺ 对免疫细胞的抑制作用,从而增强患者免疫功能;(2) 支气管镜介入冷冻给药能够减轻患者炎症反应,改善其免疫功能,从而缓解病情。

本研究治疗3个月观察组患者不良反应发生率低于对照组,表明支气管镜注药冷冻联合雾化吸入给药治疗具有较高安全性,推测原因可能是支气管镜注药冷冻时经探头释放液态二氧化碳,使局部组织在低温冰冻下发生坏死、脱落,对周围正常黏膜无明显影响,因此不良反应较低^[14]。

综上所述,支气管镜下介入注药冷冻抗结核治疗可有效增强 TBTB 患者免疫功能,改善其炎症水平,缓解患者病情,安全性较高。

利益冲突 无

参考文献

- [1] 陈晴,吴桂辉,黄涛,等.气管支气管结核患儿并发肺不张的临床特征及危险因素研究[J].中国全科医学,2022,25(8):930-936. Chen Q, Wu GH, Huang T, et al. Clinical characteristics and risk factors of pulmonary atelectasis in pediatric tracheobronchial tuberculosis[J]. Chin Gen Pract, 2022, 25(8): 930-936.
- [2] 罗莉,卢志斌,丁衍,等.规范化疗和支气管镜介入治疗气管支气管结核的效果及影响因素分析[J].中国医师杂志,2021,23(8):1158-1163. Luo L, Lu ZB, Ding Y, et al. Effect and influencing factors of standardized chemotherapy and bronchoscopic intervention in the treatment of tracheobronchial tuberculosis [J]. J Chin Physician, 2021, 23(8): 1158-1163.
- [3] 莫胜林.气管支气管结核诊治新进展[J].重庆医学,2021,50(11):1927-1931. Mo SL. New progress in diagnosis and treatment of tracheobronchial tuberculosis[J]. Chongqing Med, 2021, 50(11): 1927-1931.
- [4] 周永,伍浩,阮超,等.支气管镜冷冻治疗气管支气管结核时结核分枝杆菌生存状态及疗效的研究[J].中国内镜杂志,2023,29(3):24-30. Zhou Y, Wu H, Ruan C, et al. Study on the survival status and efficacy of *Mycobacterium tuberculosis* during bronchoscopic cryotherapy for tracheobronchial tuberculosis[J]. China J Endosc, 2023, 29(3): 24-30.
- [5] 周海跃,邹新中,高小伟,等.支气管镜冷冻术联合高频电凝在肉芽增殖型支气管结核中疗效分析[J].湖南师范大学学报(医学版),2022,19(1):61-64. Zhou HY, Zou XZ, Gao XW, et al. Analysis of the effect of bronchoscopy cryotherapy combined with high frequency electrocoagulation in granulomatous bronchial tuberculosis[J]. J Hunan Norm Univ Med Sci, 2022, 19(1): 61-64.
- [6] 张民皓,顾连兵,李彭依,等.通气侧肺前列腺素 E1 雾化吸入对单肺通气患者氧合的影响[J].临床麻醉学杂志,2022,38(6):574-580. Zhang MH, Gu LB, Li PY, et al. Effect of prostaglandin E1 nebulization inhalation on oxygenation in patients during one-lung ventilation[J]. J Clin Anesthesiol, 2022, 38(6): 574-580.
- [7] 周锐,李佳,孙杰,等.氨溴索静脉注射联合雾化吸入对呼吸道黏膜上皮纤毛形态与功能的影响[J].重庆医学,2022,51(9):1545-1548,1553. Zhou R, Li J, Sun J, et al. Effects of ambroxol intravenous injection combined with aerosol inhalation on morphology and function of respiratory mucosa epithelial cilia [J]. Chongqing Med, 2022, 51(9): 1545-1548, 1553.
- [8] 中华医学会结核病学分会.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. Chinese Medical Association Tuberculosis Branch. Guidelines for diagnosis and treatment of tracheobronchial tuberculosis (for Trial Implementation)[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2012, 35(8): 581-587.
- [9] 文戈戈,卜小宁.支气管扩张症患者肺功能的影响因素及应用价值[J].中华结核和呼吸杂志,2018,41(2):122-125. Wen GY, Bu XN. Influential factors and application value of pulmonary function in patients with bronchiectasis [J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2018, 41(2): 122-125.
- [10] 李莹,曹益瑞,陶红竹,等.气管支气管结核的局部药物治疗进展[J].中国防痨杂志,2021,43(10):1096-1101. Li Y, Cao YR, Tao HZ, et al. Progress of local drug therapy in tracheobronchial tuberculosis[J]. Chin J Antituberc, 2021, 43(10): 1096-1101.
- [11] 吴小玲,邓治平,杨莹.经支气管镜介入治疗联合抗结核药物治疗气管支气管结核的效果分析[J].国际呼吸杂志,2018,38(13):978-982. Wu XL, Deng ZP, Yang Y. Analysis of the clinical curative effect in treating tracheobronchial tuberculosis through bronchoscope [J]. Int J Respir, 2018, 38(13): 978-982.
- [12] 秦科宇,徐桂兴,张志新,等.纤维支气管镜治疗对气管支气管结核患者免疫及腺苷脱氨酶水平的影响[J].中国医学装备,2021,18(10):106-109. Qin KY, Xu GX, Zhang ZX, et al. The influence of fiberoptic bronchoscopy on immunity and ADA level of patients with tracheobronchial tuberculosis [J]. China Med Equip, 2021, 18(10): 106-109.
- [13] 赵富明,周外民,肖阳宝,等.支气管镜冷冻术联合球囊扩张治疗瘢痕狭窄型支气管结核气道闭塞的有效性及其安全性[J].川北医学院学报,2019,34(6):767-771. Zhao FM, Zhou WM, Xiao YB, et al. Efficacy and safety of bronchoscope cryotherapy combined with balloon dilation in the treatment of airway occlusion of scarring stricture bronchial tuberculosis[J]. J N Sichuan Med Coll, 2019, 34(6): 767-771.
- [14] 黄自强,吴俊杰,吴琼华.纤维支气管镜下支气管结核冷冻疗法对肉芽增殖型支气管结核的疗效与安全性[J].安徽医学,2021,42(3):257-260. Huang ZQ, Wu JJ, Wu QH. Efficacy and safety of bronchial tuberculosis cryotherapy under fiberoptic bronchoscopy in treatment of granulation proliferating bronchial tuberculosis[J]. Anhui Med J, 2021, 42(3): 257-260.

收稿日期:2023-11-09 修回日期:2024-01-07 编辑:李方