

## 2HPAZV/7~10DZV 化疗方案联合经支气管镜局部注射与单纯化疗对耐多药肺结核的治疗效果比较

宁红娟<sup>1</sup>, 鱼宁彬<sup>2\*</sup>

1. 铜川市人民医院呼吸科, 陕西 铜川 727000

2. 铜川市人民医院感染科, 陕西 铜川 727000

**摘要:** **目的** 比较分析化疗联合经支气管镜局部药物注射与单纯化疗对耐多药肺结核的治疗效果。**方法** 选择2014年1月—2016年12月铜川市人民医院的95例耐多药肺结核患者, 随机分为两组。对照组给予2HPAZV/7~10DZV化疗方案, 观察组在对照组基础上联合经支气管镜局部注入左氧氟沙星0.2 g, 丁胺卡那0.2 g, 异烟肼0.2 g。每周治疗1次, 共治疗2个月。比较两组的痰菌涂片阴转率、免疫功能、血清白介素-4 (IL-4)、干扰素- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) 水平和症状的消失率。**结果** 治疗后观察组的痰菌涂片阴转率明显高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组治疗后的CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>以及CD4<sup>+</sup>均明显升高, CD8<sup>+</sup>明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且观察组明显优于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组治疗后的血清IL-4水平明显降低、INF- $\gamma$ 水平明显升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且观察组的血清IL-4、INF- $\gamma$ 水平明显优于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。观察组的咳嗽、发热、咳痰、呼吸困难和胸痛等症状的消失率明显高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 化疗联合经支气管镜局部注射对耐多药肺结核的治疗效果显著优于单纯化疗, 不仅有助于患者症状的消失, 还能改善患者的免疫状态, 降低炎症因子水平。

**关键词:** 化疗; 支气管镜; 局部药物注射; 耐多药肺结核

中图分类号: R969

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2019) 01-0131-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.01.021

## Comparison of curative effect of chemotherapy combined with local drug injection and simple chemotherapy on multi drug resistant pulmonary tuberculosis

NING Hongjuan<sup>1</sup>, YU Ningbin<sup>2</sup>

1. Pneumology Department, Tongchuan City People's Hospital, Tongchuan 727000, China

2. Infectious Department, Tongchuan City People's Hospital, Tongchuan 727000, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the clinical effect of chemotherapy combined with local drug injection and simple chemotherapy on multi drug resistant pulmonary tuberculosis. **Methods** Selected 95 cases of patients with multi drug resistant pulmonary tuberculosis who were treated in our hospital from January 2014 to December 2016, divided into two groups randomly. The control group was treated with chemotherapy alone, and the observation group combined with the local drug injection by bronchoscopy. The negative rate of sputum smear, immune function, the level of serum IL-4, INF- $\alpha$  gamma and the rate of disappearance of symptoms were compared between the two groups. **Results** The negative rate of sputum smear in the observation group was significantly higher than control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup> were significantly increased ( $P < 0.05$ ), CD8<sup>+</sup> decreased significantly ( $P < 0.05$ ), and the observation group was significantly better than the control group ( $P < 0.05$ ). The levels of serum IL-4 and INF- $\gamma$  in the two groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and the level of serum IL-4 and INF- $\gamma$  in the observation group was significantly lower than control group ( $P < 0.05$ ). The rate of disappearance of cough, fever, expectoration, dyspnea and chest pain in the observation group was significantly lower than control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Chemotherapy combined with local drug injection through bronchoscopy is better than chemotherapy alone in the treatment of multidrug-resistant pulmonary

收稿日期: 2018-06-19

第一作者: 宁红娟(1984—), 女, 安徽阜阳人, 本科, 主治医师, 研究方向为肺癌肿瘤。E-mail: ninghongjuan475823@163.com

\*通信作者: 鱼宁彬(1984—), 女, 陕西咸阳人, 本科, 主治医师, 研究方向为感染科相关疾病。E-mail: yuningbin245810@163.com

tuberculosis, which not only contributes to the disappearance of symptoms, but also improves the immune status and reduces the level of inflammatory factors.

**Key words:** chemotherapy; bronchoscopy; local drug injection; multi drug resistant tuberculosis

耐多药肺结核是临床结核病控制工作中的一个重要的难点问题,在治疗中较为棘手,采用全身化疗治疗耐多药肺结核的效果较差。目前的研究表明,耐多药肺结核患者的临床治愈率仅为56%<sup>[1]</sup>。组织破坏严重且伴有广泛的纤维组织增生以及细菌出现耐药性,药物不易渗入病灶或者空洞内,是临床治疗耐多药肺结核患者的最大困难,也是导致化疗失败的一个重要原因。而经支气管镜局部药物注射再清除分泌物后,把药物直接注入到患者的病灶或者空洞中,大大增加抗结核药物的局部药物浓度,从而可以直接杀灭病灶或者空洞中的结核菌,而且导管还能发挥通畅引流支气管的功能,有助于促进空洞的闭合<sup>[2-4]</sup>。本研究主要探讨了化疗联合经支气管镜局部药物注射对耐多药肺结核患者痰菌涂片阴转率、免疫功能、炎症因子水平和症状的影响,以寻找一种新的治疗途径。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2014年1月—2016年12月铜川市人民医院的95例耐多药肺结核患者,均经X线检查、痰细胞学检查以及临床症状确诊为耐多药肺结核,所有患者均签署知情同意书,排除糖尿病、尘肺病、自身免疫性疾病和肝、心、肾等脏器疾病患者,随机分为两组。观察组47例,男25例,女22例;年龄19~63岁,平均(39.45±4.27)岁;病程1~9年,平均(4.37±1.25)年。对照组48例,男27例,女21例;年龄19~64岁,平均(40.23±5.39)岁;病程1~8年,平均(4.26±1.13)年。两组的基线资料具有可比性。

### 1.2 治疗方法

两组均给予2HPAZV/7~10DZV化疗方案,即口服对氨基水杨酸钠(国药准字H13022805,石药集团欧意药业有限公司,规格0.4 g,批号:140112、150325、160511)8.0~12.0 g,每天2次;口服异烟肼(国药准字H20013068,浙江医药股份有限公司新昌制药厂,规格0.3 g,批号:20140247、20150511、20160123批)0.4~0.6 g,每天2次;静脉滴注丁胺卡那(国药准字H35021361,福建省泉州海峡制药有限公司,规格2 mL:0.2 g,批号:140315、150512、160321)0.4 g,每天2次;口服左氧氟沙星(国药准字H19990051,扬子江药业集团有限公司,规格0.1 g,

批号:20140301、20150411、20160221)0.2 g,每天2次;口服吡嗪酰胺(国药准字H51020877,成都锦华药业有限公司,规格0.25 g,批号:140219、150801、160122)0.75 g,每天2次;口服力克肺疾(国药准字H21023038,辽宁倍奇药业有限公司,规格0.1 g,批号:20140131、20150615、20160322)0.4~0.5 g,每天2次。观察组联合经支气管镜局部药物注射治疗,依照影像学检查的结果准确判断病灶的具体部位,放进支气管镜后,将脱落坏死组织、分泌物以及干酪样物质彻底吸除,并把结核结节和肉芽肿咬除,然后局部注入左氧氟沙星0.2 g,丁胺卡那0.2 g,异烟肼0.2 g。每周治疗1次,共治疗2个月。

### 1.3 观察指标

比较两组治疗3、6、12、18个月的痰菌涂片阴转率;分别于治疗前和治疗6个月后抽取3 mL外周静脉血,采用美国BD Accuri C6流式细胞仪检测CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>以及CD4<sup>+</sup>等细胞免疫功能,采用ELISA法检测血清白介素-4(IL-4)、干扰素-γ(INF-γ)水平,试剂盒购自金斯瑞生物科技有限公司;并记录两组咳嗽、发热、咳痰、呼吸困难和胸痛等症状的消失率。

### 1.4 统计学分析

采用SPSS19.0统计学软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,经 $t$ 检验,组间率的比较用 $\chi^2$ 检验。

## 2 结果

### 2.1 两组的痰菌涂片阴转率对比

观察组的痰菌涂片阴转率明显高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。

### 2.2 两组免疫功能对比

两组治疗后的CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>以及CD4<sup>+</sup>均明显升

表1 两组的痰菌涂片阴转率对比

Table 1 Comparison on negative rate of smear smears between two groups

| 组别 | n/例 | 转阴率/%  |        |        |        |
|----|-----|--------|--------|--------|--------|
|    |     | 3个月    | 6个月    | 12个月   | 18个月   |
| 对照 | 48  | 27.08  | 33.33  | 52.08  | 60.42  |
| 观察 | 47  | 51.06* | 57.45* | 70.21* | 82.98* |

与对照组治疗同期比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group at same time

高,CD8<sup>+</sup>明显降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );且观察组明显优于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表2。

### 2.3 两组血清IL-4、INF- $\gamma$ 水平对比

两组治疗后的血清IL-4水平明显降低、INF- $\gamma$ 水平明显升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );且观察组的血清IL-4、INF- $\gamma$ 水平明显优于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表3。

### 2.4 两组的症状消失率对比

观察组的咳嗽、发热、咳痰、呼吸困难和胸痛等症状的消失率明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表4。

## 3 讨论

耐多药肺结核指的是结核病患者所感染的结核分枝杆菌至少对利福平以及异烟肼两种抗结核药物具有耐药性的一种结核病,大部分患者具有较差的病程,久治不愈,痰菌持续阳性,肺组织被严重

破坏,咳痰、喘息症状逐渐加重,并且伴有广泛的纤维组织增生,局部血运情况较差,造成组织缺血缺氧,从而对药物在病灶的渗透作用造成不利影响<sup>[5-9]</sup>。耐多药肺结核患者的支气管肺屏障因为受到干酪坏死、炎性渗出、血管扭曲变形和纤维增生的影响而发生异常,从而大大降低了抗结核药物于肺组织的渗透量;由于局部酸性环境,病变组织缺氧,降低了抗结核药物通过支气管肺屏障的功能,使得病变组织无法达到有效的血药浓度<sup>[10-11]</sup>。

由于耐多药肺结核病患者尚无有效的治疗手段,且极难治愈,已成为临床上较为棘手的一个难题。插入纤支镜充分吸除和吸引病灶部位和支气管腔的分泌物,改善引流情况,消除阻塞,促进干酪坏死组织发生脱落以及进一步排出,发挥通畅引流支气管的效果,可以有效促进空洞发生闭合。而且清除分泌物后,抗结核药物和病灶部位的接触面积大大增加,加快病灶局部的血流速度,促进药物吸

表2 两组免疫功能对比( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 Comparison on immune functions between two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别 | n/例 | 时间  | CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> | CD8 <sup>+</sup> /%           | CD4 <sup>+</sup> /%           |
|----|-----|-----|------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 对照 | 48  | 治疗前 | 1.01 $\pm$ 0.24                    | 31.27 $\pm$ 6.54              | 28.73 $\pm$ 6.12              |
|    |     | 治疗后 | 1.34 $\pm$ 0.38*                   | 27.38 $\pm$ 5.42*             | 33.14 $\pm$ 7.26*             |
| 观察 | 47  | 治疗前 | 0.09 $\pm$ 0.22                    | 31.19 $\pm$ 6.93              | 29.42 $\pm$ 6.53              |
|    |     | 治疗后 | 1.62 $\pm$ 0.49 <sup>#</sup>       | 23.19 $\pm$ 5.38 <sup>#</sup> | 37.89 $\pm$ 8.37 <sup>#</sup> |

与同组治疗前比较: \* $P<0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>#</sup> $P<0.05$

\* $P<0.05$  vs same group before treatment; <sup>#</sup> $P<0.05$  vs control group after treatment

表3 两组血清IL-4、INF- $\gamma$ 水平对比( $\bar{x}\pm s$ )

Table 3 Comparison on serum IL-4 and INF- $\gamma$  levels between two groups( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别 | n/例 | IL-4/(ng·mL <sup>-1</sup> ) |                                | INF- $\gamma$ /(ng·mL <sup>-1</sup> ) |                               |
|----|-----|-----------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|
|    |     | 治疗前                         | 治疗后                            | 治疗前                                   | 治疗后                           |
| 对照 | 48  | 157.32 $\pm$ 16.93          | 94.38 $\pm$ 13.27*             | 23.57 $\pm$ 4.82                      | 30.24 $\pm$ 5.73*             |
| 观察 | 47  | 157.14 $\pm$ 15.72          | 65.38 $\pm$ 12.13 <sup>#</sup> | 23.46 $\pm$ 5.13                      | 41.29 $\pm$ 6.48 <sup>#</sup> |

与同组治疗前比较: \* $P<0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>#</sup> $P<0.05$

\* $P<0.05$  vs same group before treatment; <sup>#</sup> $P<0.05$  vs control group after treatment

表4 两组的症状消失率对比

Table 4 Comparison on disappearance rates of symptoms between two groups

| 组别 | n/例 | 咳嗽  |        | 发热  |         | 咳痰  |        | 呼吸困难 |         | 胸痛  |        |
|----|-----|-----|--------|-----|---------|-----|--------|------|---------|-----|--------|
|    |     | n/例 | 消失率/%  | n/例 | 消失率/%   | n/例 | 消失率/%  | n/例  | 消失率/%   | n/例 | 消失率/%  |
| 对照 | 48  | 30  | 62.50  | 35  | 72.92   | 29  | 60.42  | 30   | 62.50   | 29  | 61.70  |
| 观察 | 47  | 40  | 85.11* | 47  | 100.00* | 38  | 80.85* | 47   | 100.00* | 37  | 78.72* |

与对照组比较: \* $P<0.05$

\* $P<0.05$  vs control group

收,使局部的血药浓度明显提高<sup>[12-15]</sup>。本研究发现,观察组的痰菌涂片阴转率明显高于对照组( $P<0.05$ );观察组的咳嗽、发热、咳痰、呼吸困难和胸痛等症状的消失率明显高于对照组( $P<0.05$ )。表明化疗联合经支气管镜局部药物注射对耐多药肺结核的治疗效果显著优于单纯化疗。分析其原因为,单纯化疗因抗结核药物很难渗入到病灶内,药物无法达到杀灭及抑制结核杆菌的有效血药浓度范围,治疗效果往往不佳,导致久治不愈。经支气管镜局部药物注射可以使灌注肺叶的药物浓度明显高于全身用药。有研究发现,与全身用药相比,支气管镜局部药物注射给药后,病灶局部的药物浓度要高20~40倍<sup>[16]</sup>。

本研究发现,两组治疗后的 $CD4^+/CD8^+$ 以及 $CD4^+$ 均明显升高( $P<0.05$ ), $CD8^+$ 明显降低( $P<0.05$ ),且观察组明显优于对照组( $P<0.05$ );表明化疗联合经支气管镜局部药物注射能明显逆转患者的细胞免疫功能失衡状况,通过增强耐多药肺结核患者的免疫功能,使抗菌能力增强,从而促进病情的好转。两组治疗后的血清IL-4水平明显降低、 $INF-\gamma$ 水平明显升高( $P<0.05$ ),且观察组的血清IL-4、 $INF-\gamma$ 水平明显优于对照组( $P<0.05$ );表明化疗联合经支气管镜局部药物注射可以降低免疫抑制作用,从而最大程度地杀伤耐药结核菌。经支气管镜局部药物注射方法具有安全、简便、患者痛苦程度轻的优点,可以有助于病灶吸收、痰结核菌转阴和空洞闭合,降低结核疫情,减少传染源,控制结核病流行,而且不需要在X线透视下进行操作,有效避免医护人员和患者受到射线的辐射,患者易接受,依从性较高,具有较高的临床推广价值。但是必须注意的是,经支气管镜局部药物注射作为一种有创伤性的操作,需要严格把握适应证,对于合并咯血、心、肺功能不全,肺部继发感染或者气胸患者不宜采取此治疗方法。

综上所述,化疗联合经支气管镜局部药物注射对耐多药肺结核的治疗效果显著优于单纯化疗,不仅有助于患者症状的消失,还能改善患者的免疫状态,降低炎性因子水平。

#### 参考文献

- [1] Fox G J, Mitnick C D, Benedetti A, et al. Surgery as an adjunctive treatment for multi-drug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis [J]. Clin Infect Dis, 2016, 62(7): 887-895.
- [2] 赖宏智,李史来,陈伟生,等.经纤维支气管镜局部灌注抗结核药物辅助治疗空洞性肺结核的临床观察[J].中国防痨杂志,2017,39(3): 252-255.
- [3] 唐甦,陈荣琳,周桂智.经支气管镜局部注射辅助治疗对支气管内膜结核患者血清ADA水平、T-SPOT.TB结果及免疫功能的影响[J].海南医学院学报,2016,22(18): 2129-2131, 2135.
- [4] 韩强.左氧氟沙星经纤维支气管镜介入治疗涂片阳性初治失败空洞型肺结核的近期疗效观察[J].中国医药导刊,2017,19(2): 170-172.
- [5] Butov D O, Kuzhko M M, Makeeva N I, et al. Association of interleukins genes polymorphisms with multi-drug resistant tuberculosis in Ukrainian population [J]. Pneumonol Alergol Pol, 2016, 84(3): 168-173.
- [6] 张春晓,王永亮,崔俊伟,等.左氧氟沙星与卷曲霉素联合治疗耐多药肺结核的疗效观察[J].中华医院感染学杂志,2016,26(9): 1936-1938.
- [7] 吕德良,杨应周,谭卫国,等.深圳市耐多药结核病治疗转归分析[J].中国热带医学,2016,16(7): 649-652, 665.
- [8] 章志俊,谭守勇,邝浩斌,等.耐多药结核病患者并发营养不良与肺部感染相关性探讨[J].中国防痨杂志,2016,38(6): 461-464.
- [9] 徐飏.强化耐多药患者诊治管理控制耐多药结核病流行[J].中国防痨杂志,2016,38(4): 245-247.
- [10] 马丙乾.70例耐多药肺结核患者治疗转归及疗效分析[J].中国防痨杂志,2016,38(5): 411-414.
- [11] 刘凡平,张晨钰,王云,等.全球基金标准化疗方案治疗耐多药肺结核临床疗效评价[J].河北医药,2016,38(7): 1060-1062.
- [12] 李阳.经支气管镜灌注治疗联合常规化疗用于耐多药肺结核的疗效评估[J].海南医学院学报,2016,22(23): 2829-2832.
- [13] 吴璇,徐阳,周婕,等.两种CT成像技术辅助支气管镜介入治疗空洞性菌阳肺结核患者的对比研究[J].中国防痨杂志,2017,39(3): 231-237.
- [14] 高云.经纤维支气管镜局部注射辅助治疗耐多药肺结核效果评价[J].临床输血与检验,2017,19(3): 272-275.
- [15] 靖秋生,胡智敏,吴鸣镛,等.支气管镜技术抢救肺结核并发气道阻塞的影响因素分析[J].中国防痨杂志,2017,39(3): 247-251.
- [16] 王静.左氧氟沙星和阿米卡星联合纤维支气管镜介入治疗肺结核的临床效果观察[J].中国医药,2015,10(4): 479-481.

[1] Fox G J, Mitnick C D, Benedetti A, et al. Surgery as an adjunctive treatment for multi-drug-resistant tuberculosis: