折愈合早期软骨钙化以及编织骨形成,提高骨痂整体机械强度。这与该药抑制骨吸收,提高骨痂内部骨小梁数量,维持大量编织骨有关。延迟注射唑来膦酸抑制骨折后期骨痂重建,可能会损害骨小梁力学强度和连接数目,但编织骨数量未受影响。骨质疏松症患者发生骨折后,为缩短骨折愈合时限和改善局部骨痂显微结构,宜尽早给予唑来膦酸治疗。

参考文献

1 Nikolaou VS, Efstathopoulos N, Kontakis G, *et al*. The influence of osteoporosis in femoral fracture healing time[J]. Injury, 2009, 40(6):663-668

2 Mashiba T, Mori S. Bone fracture and the healing mechanisms. The effects of anti-resorptive agents on fracture healing[J]. Clin Calcium, 2009, 19(5):673-679

3 Reid DM. Update on the use of zoledronic acid in the management of osteoporosis[J]. Curr Osteoporos Rep, 2010, 8(3):145-150

4 Fu L, Tang T, Miao Y, *et al*. Effect of 1,25-dihydroxy vitamin D3 on fracture healing and bone remodeling in ovariectomized rat femora[J]. Bone, 2009, 44(5):893-838

5 McDonald MM, Dulai S, Godfrey C, *et al*. Bolus or weekly zoledronic acid administration does not delay endochondral fracture repair but weekly dosing enhances delays in hard callus remodeling[J]. Bone, 2008, 43(4):653-662

6 Zhang J, Niebur GL, Ovaert TC. Mechanical property determination of bone through nano-and micro-indentation testing and finite element simulation[J]. J Biomech, 2008, 41(2):267-275

7 Brandi ML. Sustained vertebral antifracture efficacy of oral anti-osteoporotic therapies in postmenopausal osteoporosis[J]. Curr Med Res Opin, 2010, 26(11):2553-2563

8 Schneider JP. Bisphosphonates and low-impact femoral fractures: current evidence on alendronate-fracture risk[J]. Geriatrics, 2009, 64(1):18-23

9 Madsen JE, Berg-Larsen T, Kirkeby OJ, *et al*. No adverse effects of clodronate on fracture healing in rats[J]. Acta Orthop Scand, 1998, 69(5):532-536

10 Li J, Mori S, Kaji Y, *et al*. Concentration of bisphosphonate (incadronate) in callus area and its effects on fracture healing in rats[J]. J Bone Miner Res, 2000, 15(10):2042-2051

11 Goodship AE, Walker PC, McNally D, *et al*. Use of a bisphosphonate (pamidronate) to modulate fracture repair in ovine bone[J]. Ann Oncol, 1994, 5 (S7):S53-55

12 Mitrofan LM, Auriola S, Mifnkkifnen H, *et al*. Assessment of bisphosphonate activity in vitro[J]. Curr Pharm Des, 2010, 16(27):2970-2980

13 Corrado A, Neve A, Maruotti N, *et al*. Dose-dependent metabolic effect of zoledronate on primary human osteoblastic cell cultures[J]. Clin Exp Rheumatol, 2010, 28(6):873-879

14 Zhou Q, Zhao ZN, Cheng JT, *et al*. Ibandronate promotes osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells by regulating the expression of microRNAs[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 404(1):127-132

15 Xiong Y, Yang HJ, Feng J, *et al*. Effects of alendronate on the proliferation and osteogenic differentiation of MG-63 cells[J]. J Int Med Res, 2009, 37(2):407-416

16 Idris AI, Rojas J, Greig IR, *et al*. Aminobisphosphonates cause osteoblast apoptosis and inhibit bone nodule formation in vitro[J]. Calcif Tissue Int, 2008, 82(3):191-201

17 Yao W, Cheng Z, Koester KJ, *et al*. The degree of bone mineralization is maintained with single intravenous bisphosphonates in aged estrogen-deficient rats and is a strong predictor of bone strength[J]. Bone, 2007, 41(5):804-812

(收稿日期:2014-04-09)
(修回日期:2014-05-09)

支气管镜下肺泡灌洗术联合头孢哌酮舒巴坦治疗支气管扩张合并感染的疗效

叶　青　邝　军　朱建勇

摘　要　目的　探讨支气管镜下肺泡灌洗术联合头孢哌酮舒巴坦治疗支气管扩张合并感染的疗效。**方法**　120例病例随机分为观察组和对照组各60例,两组患者均给予常规基础治疗,对照组加用头孢哌酮舒巴坦静脉滴注,观察组在上述治疗的基础上加用支气管镜下肺泡灌洗术,比较两组临床治疗效果。**结果**　观察组治疗总有效率达95.00%,高于对照组的81.67%($P<0.05$)。治疗后,两组患者血气分析、肺功能指标、EsR、CRP均比治疗前有改善($P<0.05$),但观察组改善更明显($P<0.05$)。

基金项目:湖北省教育厅科学技术研究项目(B2013112)
作者单位:442000　十堰,湖北医药学院附属人民医院呼吸内科一病区
通讯作者:邝军,主任医师,副教授,硕士生导师,电子信箱:Kuangjun69@tom.cn

结论　支气管镜下肺泡灌洗术联合头孢哌酮舒巴坦治疗支气管扩张合并感染的疗效确切,值得临床推广。

关键词　支气管镜肺泡灌洗术　头胞哌酮舒巴坦　支气管扩张　感染

[中图分类号]　R4　　**[文献标识码]**　A

Effect of Alveolar Wash by Bronchoscope Combined with Cefoperazone Sulbactam in the Treatment of Bronchiectasis with Infection.

Ye Qing, Kuang Jun, Zhu Jianyong. Department of Respiratory Department of Medicine in the 1ward, Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, Hubei 442000, China

Abstract　**Objective**　To investigate the effect of alveolar wash by bronchoscope combined with cefoperazone sulbactam in the treatment of bronchiectasis with infection. **Methods**　A total of 120 patients were randomly divided into observation group and control group with 60 cases in each group. Patients in two groups were treated with cefoperazone sulbactam intravenous infusion. Patients in observation group were treated with alveolar wash by bronchoscope. Clinical treatment effect of two groups was compared. **Results**　The total effective rate in the observation group was 95.00%, higher than that of the control group 81.67% ($P<0.05$). After treatment, blood gas analysis, pulmonary function index, EsR, CRP in two groups of patients were improved than before treatment ($P<0.05$), but the observation group improved more obviously ($P<0.05$). **Conclusion**　The curative effect of alveolar wash by bronchoscope combined with cefoperazone sulbactam in the treatment of bronchiectasis with infection of the exact, is worth the clinical promotion.

Key words　Alveolar wash by bronchoscope; Cefoperazone sulbactam; Bronchiectasis; Infection

支气管扩张是呼吸系统的常见疾病之一,是由于感染、理化、免疫、遗传等原因导致支气管及其周围管壁肌肉和弹力支撑组织的破坏使管腔形成了不可逆性的扩张、变形[1]。异常的支气管内易堆积分泌物,这是一些病原菌的天然培养基,加之感染反复刺激,支气管纤毛功能受损,反而更利于病原菌的定植、繁殖。由于易反复发作,经常使用抗生素,病原菌易产生耐药性,使治疗难度加大[2]。本研究采用支气管镜下肺泡灌洗术联合头孢哌酮舒巴坦治疗支气管扩张合并感染,疗效满意,现报道如下。

资料与方法

1. 一般资料:选取 2013 年 1 ~ 12 月在笔者医院呼吸内科住院治疗的支气管扩张合并感染患者 120 例,其中男性 64 例,女性 56 例,年龄 39 ~ 67 岁,平均年龄 41.7 ± 6.2 岁,病程 3 ~ 35 年,平均病程 18.7 ± 7.3 年,症状加重时间 6 ~ 21 天,平均加重时间 8.2 ± 3.1 天。所有患者以诊治时间进行编号,采用数字表法随机按 1∶1 分配到对照组和观察组各 60 例。两组间性别、年龄、病程、症状加重时间等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2. 入选标准:所有入选病例均符合人民卫生出版社的《内科学》(第 8 版)支气管扩张诊断:①有持续或反复咳嗽、咳脓痰;②肺部听诊可闻及湿啰音;③血常规提示 WBC≥10×10^9/L 或中性粒细胞百分比 >70%;④胸部 CT 可见肺部囊状、柱状支气管扩张影像。当支气管扩张患者出现咳嗽、咳黄脓痰,痰量较前明显增多,出现脓性气道分泌物或气道分泌物较前明显增多,胸部 CT 提示出现炎性渗出病灶时,即提示出现支气管扩张合并感染。所有入选病例均有良好的依从性,能完成本次研究,所有患者治疗前均有详细的病史调查和常规体检以及实验室相关检查。排除标准:①2 周内全身应用过抗菌药物;②有恶性肿瘤、肝肾功能损害、严重心脏疾病或其他原因不能耐受者;③中度以上咯血者;④血流动力学不稳定者;⑤存在意识障碍或精神疾病不能配合者,无法耐受纤维支气管镜检查者。所有入选病例进组前均签署知情同意书。

3. 方法:观察组和对照组均给予常规基础治疗,包括低流量吸氧、止咳祛痰、营养支持以及维持水盐电解质平衡等常规综合治疗措施。对照组给予头孢哌酮舒巴坦(苏州东瑞制药有限公司,国药准字 H20013055,1.0 克/支,每支含头孢哌酮 0.5g 与舒巴坦 0.5g),用法:0.9% 氯化钠注射液 100ml 中加入头孢哌酮舒巴坦 3.0g 静脉滴注,30 滴/分,每 12h 1 次,连用 7 天。观察组在上述治疗的基础上,加用支气管镜下肺泡灌洗及局部药物灌洗治疗。术前用 2% 利多卡因雾化吸入对手术部位进行局部充分麻醉,待麻醉成功后经鼻腔插入纤维支气管镜,结合胸部 CT 判定感染部位,并留取分泌物做细菌培养和药敏试验以指导合理使用抗菌药物,然后将病变处痰液吸除。灌洗时每次灌入 0.9% 氯化钠液 20ml,每次灌洗时间≤20s,每次灌洗后应尽量把灌洗液完全吸除,重复多次,直至病变处分泌物完全清除。总灌洗液不超过 150ml,总时间为 15 ~ 20min,每 4 天 1 次,直至患者临床症状、体征缓解。过度紧张患者术前 30min 肌内注射地西泮 10mg。整个过程中患者使用多功能心电监护仪监测心率、血压、呼吸、血氧饱和度,并准备好呼吸机、吸引器等抢救器材和药物备用。

4. 观察指标:两组患者入组后均进行常规检查,包括血、尿、粪常规及胸部 CT、心电图。观察指标:(1)疗效判断[3]:显效:治疗结束后患者体温正常,咳嗽、咳痰消失,肺部湿啰音明显减少或基本消失,白细胞计数及分类计数正常,复查胸部 CT 提示肺部炎性病灶基本吸收;有效:体温正常,咳嗽减轻,咳少许白黏痰,肺部啰音减少,白细胞计数正常,胸部 CT 提示炎症病灶吸收范围 >50%;无效:临床症状、体征、白细胞计数、胸部 CT 无变化。(2)肺功能测定:采用德国耶尔公司生

产的 Master Screen - Pet 肺功能测试系统，对治疗前后患者的用力肺活量（FVC）、用力肺活第 1 秒用力呼气容量（FEV_1）进行检测。（3）血气分析检测：应用美国 GEM Premier 4000 型全自动血气分析仪，对所有患者治疗前后的动脉血氧分压（PaO_2）、动脉血氧饱和度（SaO_2）进行检测。（4）血沉（ESR）、C 反应蛋白（CRP）水平的变化：抽取治疗前后两组患者的静脉血标本，检测 ESR、CRP 水平的变化。

5. 统计学方法：采用 SPSS 17.0 统计学软件进行分析，计数资料比较用 χ^2 检验，计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，采用 t 检验，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　　果

1. 一般情况：两组间性别构成比、年龄分布、病程及症状加重时间通过 χ^2 和 t 检验，结果显示组间性别构成比（$\chi^2=0.134$，$P>0.05$）、年龄（$t=1.260$，$P>0.05$）、病程（$t=1.197$，$P>0.05$）及症状加重时间（$t=1.224$，$P>0.05$），差异无统计学意义，具有可比性，详见表 1。

2. 两组患者疗效比较：观察组显效 41 例，有效 16 例，无效 3 例，总有效率 95.00%。对照组显效 29 例，有效 20 例，无效 11 例，总有效率 81.67%。治疗组治疗总有效率高于对照组（$\chi^2=7.074$，$P<0.05$），差异有统计学意义，详见表 2。

表 1　两组患者一般情况比较（n，$\bar{x} \pm s$）

组别	n	男性/女性	年龄（岁）	病程（年）	症状加重时间（天）
观察组	60	31/29	42.4 ± 8.6	22.9 ± 6.4	8.3 ± 2.8
对照组	60	33/27	43.7 ± 7.9	21.8 ± 7.9	8.5 ± 3.3

表 2　两组治疗疗效比较［n（%）］

组别	n	显效	有效	无效	总有效率（%）
观察组	60	41（68.33）	16（26.67）	3（5.00）	95.00*
对照组	60	29（48.33）	20（33.33）	11（18.33）	81.67

与对照组比较，* $P<0.05$

3. 两组患者治疗前后肺功能、血气分析变化：治疗后，两组患者肺功能指标 FEV_1、FVC 以及血气分析指标 PaO_2、SaO_2 均较治疗前有改善，差异有统计学意义（$P<0.05$），但治疗组的改善情况优于对照组，差异具有统计学意义（$P<0.05$），详见表 3。

表 3　两组患者治疗前后肺功能、血气分析水平比较（$\bar{x} \pm s$）

组别	n	FEV_1（L）		FVC（L）		PaO_2（$mmHg^{\Delta}$）		SaO_2（%）	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	60	0.89 ± 0.27	1.33 ± 0.25*#	1.68 ± 0.34	2.37 ± 0.34*#	74.14 ± 5.87	90.65 ± 5.17*#	85.30 ± 8.51	99.17 ± 6.65*#
对照组	60	0.88 ± 0.29	1.02 ± 0.27*	1.66 ± 0.37	1.99 ± 0.26*	75.23 ± 5.49	82.63 ± 5.31*	85.28 ± 8.33	91.78 ± 6.41*

与同组治疗前比较，* $P<0.05$；与对照组治疗后比较，# $P<0.05$；$^{\Delta}$1mmHg = 0.133kPa

4. 两组患者 ESR、CRP 水平的变化：治疗后，两组患者 EsR、CRP 均较治疗前有改善（$P<0.05$），但治疗组的改善情况优于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$），详见表 4。

表 4　两组患者治疗前后 EsR、CRP 水平比较（$\bar{x} \pm s$）

组别	n	EsR（mm/h）		CRP（mg/L）	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	60	35.21 ± 8.75	10.93 ± 9.22*#	53.26 ± 0.27	22.37 ± 0.18*#
对照组	60	34.45 ± 8.96	17.27 ± 9.19*	55.67 ± 0.22	36.73 ± 0.21*

与同组治疗前比较，* $P<0.05$；与对照组治疗后比较，# $P<0.05$

讨　　论

支气管扩张是支气管的慢性化脓性感染性疾病，病变部位多位于肺段或亚段，主要发生因素为支气管-肺组织的感染和支气管阻塞使支气管管壁被破坏，受累管壁的结构，包括软骨、肌肉和弹性组织被破坏并被纤维组织替代，使管腔内出现大小不一的不可逆的“弹坑”样改变，管腔变狭小分泌物易阻塞管腔，导致引流不畅加重感染。支气管阻塞引流不畅会诱发肺部感染，两者相互影响而使疾病进行性发展[4]。高龄支气管扩张患者受多种因素影响多有营养状况差、咳痰无力等情况，使得治疗效果不理想[5]。支气管扩张由于解剖结构的改变易发生反复感染，炎症可蔓延到邻近肺实质，引起不同程度的肺炎、小脓肿或肺小叶不张[6]。根据 Cole[7] 的假说，感染或定

植的细菌触发气道上皮的炎症,释放多种炎性介质和酶,引起支气管壁和肺组织的损伤,破坏纤毛上皮的清洁功能,进一步加重感染和细菌定植,造成恶性循环。

支气管扩张常见的致病菌有流感嗜血杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎链球菌等[8]。晚期支气管扩张或反复住院的患者,常出现 β-内酰胺酶细菌甚至多种细菌混合的感染,而这些细菌不仅对多种抗生素天然耐药,也容易在使用抗生素后产生耐药性,所以治疗上应谨慎选择抗生素。目前针对这些细菌,公认的选用对假单胞菌有效及对 β-内酰胺酶稳定的广谱抗生素。头孢哌酮舒巴坦正是这样一种抗生素,头孢哌酮对铜绿假单胞菌有抗菌活性,而舒巴坦是竞争性的不可逆的 β-内酰胺酶抑制剂,可以避免头孢哌酮被 β-内酰胺酶分解,加强了抗菌活性,是在治疗支气管扩张症时经常使用的一种抗生素。

传统的支气管扩张合并感染的治疗多靠体位引流、抗感染、扩张支气管、祛痰等治疗,但是由于炎症导致支气管黏膜充血、水肿使全身抗感染药物难以到达病灶处,因支气管阻塞,体位引流时气道分泌物难以彻底清除而使治疗效果差。在本次研究中,笔者采用支气管镜下肺泡灌洗术联合头孢哌酮舒巴坦治疗支气管扩张合并感染,治疗总有效率高达 98.33%。治疗前后两组患者的肺功能、血气指标均得到较明显改善($P<0.05$)。

纤维支气管镜是利用几万根透光度很高的玻璃或丙烯树脂拉成很细的纤维所组成的导光束,是诊断支气管疾病常用的一种仪器,它的管腔很小、柔软可弯曲、导光力强、视野清晰,操作简单方便。医师在直视下观察气管、支气管及黏膜情况,可以很方便地在可疑部位进行刷片、活检等操作。纤维支气管镜下肺泡灌洗能直接清除病变支气管内的脓性分泌物,留取的分泌物培养标本做细菌培养结果较痰培养结果准确可靠,对治疗过程中抗菌药物的选择有很强的指导意义。灌洗液对支气管局部黏膜的刺激增强了患者的咳嗽反射,有利于排痰。通过反复灌洗和吸引,充分引流了管腔中的脓液,达到局部净化作用,也改变了细菌的生存环境,尤其是对厌氧菌治疗有效。同时也治疗了微小脓肿,加速复张病变部位的肺小叶。医生在直视状态下对病灶进行观察和处理,能更有效的将炎性分泌物清除,提高治疗效果,缩短治疗时间[9]。患者在灌洗结束后,支气管能够保持较长时间的通畅,若能同时配合日后的功能锻炼和体位引流,能明显减少发作次数,提高患者生存质量。但是由于此次研究例数少、治疗后随访时间短,对较大样本的治疗研究以及治疗后患者长时期的复发率、生存质量等的随访工作需进一步完善。

纤维支气管镜下灌洗术虽然是一项成熟的操作技术,但在灌洗中仍要注意以下几点:①术前麻醉要充分,避免操作过程中出现呛咳等;②灌洗时速度要缓慢,匀速,每次的灌洗液量不宜过多,避免灌洗液导致的二次感染;③每次灌洗后尽量把灌洗液全部吸净;④整个灌洗过程中随时观察患者神志、精神等情况,遇有紧急情况发生,马上停止操作。有文献报道,支气管灌洗后坚持长期体位引流,能使灌洗后的支气管始终保持通畅,配合适当的体育运动,可有效预防支气管扩张再次出现感染[10]。

综上所述,支气管镜下肺泡灌洗术联合头孢哌酮舒巴坦治疗支气管扩张合并感染的疗效确切,值得临床推广。

参考文献

1 李晓辕,谭恩丽,彭丽萍. 支气管肺泡灌洗联合局部注药治疗老年支气管扩张合并感染的疗效[J]. 中国老年学杂志,2010,30(6):741-743

2 龚益,殷少军. 支气管扩张患者病菌分布及耐药分析[J]. 中华现代内科杂志,2006,12(2):18-20

3 王利刚. 支气管肺泡保留灌洗联合阿奇霉素序贯治疗在支气管扩张合并感染中的应用价值研究[J]. 实用心脑肺血管病杂志,2010,18(12):1780-1781

4 马晓霞,李纪. 经纤维支气管镜注药治疗支气管扩张[J]. 中国医药导报,2008,14(5):177-180

5 李香彭,毛学飞,孟浩,等. 经纤维支气管镜支气管肺泡灌洗对防治重度烧伤患者肺部感染的影响[J]. 徐州医学院学报,2012,32(4):256-258

6 凌琳,张永. 支气管镜肺泡灌洗术联合哌拉西林他唑巴坦治疗支气管扩张的临床观察[J]. 临床肺科杂志,2013,18(5):834-836

7 Cole PJ. A new look at the pathogenesis, management of persistent bronchial sepsis: a 'vicious circle' hypothesis and its logical therapeutic connotations[M]. Oxford: Medicine Publishing Foundation, 1984: 1-20

8 宋杰,刘保清,王金祥,等. 493 例支气管扩张急性感染的细菌学特点及药敏分析[J]. 临床肺科杂志,2012,17(7):1212-1214

9 钟永兴,卢美萍,陈志敏,等. 儿童闭塞性细支气管炎特征及支气管肺泡灌洗[J]. 中华急诊医学,2010,19(11):1188-1192

10 唐国梁,付强,王雪玲,等. 支气管镜肺泡灌洗治疗急性重症肺炎 15 例临床分析[J]. 中国内镜杂志,2004,10(7):103-105

(收稿日期:2014-05-06)
(修回日期:2014-05-20)