

支气管镜介入治疗气管支气管结核的研究进展

刘晓璇 吴世满

摘要 气管支气管结核(tracheobronchial tuberculosis, TBTB)在肺结核患者中发生率高,是我国良性中心气道狭窄最常见的病因。单纯全身抗结核药物治疗效果不理想,外科手术创伤大、并发症多且费用高昂,近年来支气管镜微创介入治疗成为了 TBTB 的有效辅助治疗手段,但是对于各病变类型的系统治疗策略尚无定论,本文就支气管镜介入治疗 TBTB 的最新进展及治疗策略做一综述。

关键词 气管支气管结核 介入治疗 综述

中图分类号 R523

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.09.036

气管支气管结核(tracheobronchial tuberculosis, TBTB)属于结核病的一种特殊临床类型,是指发生在气管、支气管的黏膜、黏膜下层、平滑肌、软骨及外膜的结核病^[1]。近年来有研究报道,国内肺结核患者中有 11.1%~31.4% 合并 TBTB,与国外研究结果一致^[2,3]。我国是结核病高负担国家,TBTB 传染性较强,容易导致气道狭窄、扭曲变形,甚至闭锁、软化、肺不张及肺功能下降等不良结局,是我国良性中心气道狭窄最常见的病因,是临床诊疗的重点^[4]。

全身正规抗结核药物化疗是最基础治疗,但是对瘢痕狭窄型、管壁软化型 TBTB 疗效甚微。外科手术常用术式有肺叶切除术、袖状切除、支气管成形术等,能够迅速解除气道狭窄、减少并发症及降低结核的播散,但是创伤大、并发症多、费用高昂。近年来支气管镜微创介入治疗发展迅速,应用于 TBTB 疗效显著,并可减少并发症及后遗症的发生,成为了 TBTB 有效的辅助治疗手段^[5]。目前治疗 TBTB 临床常用的支气管镜介入治疗技术包括镜下局部给药、冷冻疗法、热消融疗法、球囊扩张成形术、支架置入等。临床工作中常根据镜下分型选择相应的治疗方案,但是对于各型病变的治疗策略仍存有争议,本文就各型的治疗方法选择及新技术的应用做一综述。

一、TBTB 的分型

根据支气管镜下大体改变及组织病理学特征的

差异,TBTB 可分为 6 型,即 I 型(炎症浸润型)、II 型(溃疡坏死型)、III 型(肉芽增殖型)、IV 型(瘢痕狭窄型)、V 型(管壁软化型)及 VI 型(淋巴结瘘型)。I~III 及 VI 型属于临床活动期的 TBTB,治疗的主要目的是消除结核杆菌及预防气道狭窄、闭锁等,IV 和 V 型属于临床稳定期 TBTB,治疗的目的是通畅气道、改善肺功能^[1]。

二、临床活动期 TBTB 的介入治疗

I、II、III 及 VI 型 TBTB 属于临床活动期,支气管镜下主要给予冲洗、钳夹、局部给药、冷冻治疗,适时可联合热消融治疗、球囊扩张术。镜下局部给药可以提高病灶局部浓度,疗效确切,安全性高。李庆伟等^[6]研究表明,气管镜下给予高浓度抗结核药物,在有效灭菌的同时可避开血液循环途径,与常规化疗比较,具有保护肝脏的优点。局部给药种类应与全身化疗方案用药一致,对于 I、II 型 TBTB 可选择病灶表面局部药物喷洒,III、VI 型可选择病灶内加压注射。

1. I 型 TBTB 介入治疗: I 型 TBTB 镜下充血水肿明显,可伴有粟粒状结节,镜下局部给药的同时可早期联合冷冻治疗。冷冻疗法利用制冷物质和冷冻器械产生的超低温,使局部组织内的水分子迅速结晶成冰、细胞停止分裂并融解坏死,并引起局部血流停止及微血栓形成等慢性病理过程而导致坏死^[1]。黏膜、肉芽肿等含水量多的病变对冷冻治疗敏感,远期治疗效果好,以往在 II、III、VI 型 TBTB 中更为常用。郭春晖等^[7]探索 I 型 TBTB 早期联合冷冻治疗的疗效,研究显示在全身抗结核药物化疗基础上早期联合冷冻治疗相较于单纯局部灌药更快速、有效地促进病变恢复,痰菌阴转率高,且冷冻治疗安全、方便。虽然冷冻治疗费用较单纯局部给药高,但是从临床疗效来

基金项目:山西省重点研发计划(社发领域)项目(201903D321126)

作者单位:030001 太原,山西医科大学第一临床医学院(刘晓璇);030001 太原,山西医科大学第一医院(吴世满)

通讯作者:吴世满,主任医师,硕士生导师,电子邮箱:wushiman@163.com

看早期给予冷冻治疗是值得的。

2. II型 TBTB 介入治疗: II型镜下表现为干酪样坏死、溃疡形成,处于结核病变损伤的进展期,多采用局部给药、钳夹、吸引、冷冻治疗,用于清除坏死物及促进溃疡修复。近年来,有研究对于 II型 TBTB 可早期联合氩等离子体凝固治疗(argon plasma coagulation therapy, APC),联合治疗能够有效促进病灶吸收,减少介入治疗总次数,减轻经济负担,而且安全性较好;由于过度的热消融易损伤气道黏膜从而诱发肉芽增殖及瘢痕形成,试验中仅对坏死组织浅表进行小功率、短时间烧灼^[8]。罗林紫等^[9]研究了合并有中心气道狭窄的 II型 TBTB 患者,在清除坏死物、溃疡愈合后的临床好转期对狭窄段早期行球囊扩张能够提高肺不张的复张率,且 6 个月后再狭窄率低,治疗中无严重并发症发生。

3. III型 TBTB 介入治疗: III型 TBTB 镜下表现为肉芽增生,可造成管腔狭窄,临床上最常用的介入治疗为冷冻疗法。但是冷冻消融术显效慢,治疗时间长,对于较大的肉芽组织及冷冻探头不易到达的病灶也有其局限性,近年来多数研究者研究冷热疗法联合治疗 III型 TBTB 的方法。秦林等^[10]回顾性分析 146 例 III型 TBTB 患者经支气管镜不同治疗方法的近、远期疗效及并发症,发现高频电凝联合冷冻消融治疗相较于单纯冷冻治疗次数减少,且 6 个月随访结果显示,联合治疗组的总有效率和肉芽肿再生率与冷冻消融治疗组比较差异无统计学意义。研究建议对于肉芽组织超过正常管径 1/2 的 III型 TBTB,通过影像学资料明确病变的走向,可选择冷热序贯治疗提高治疗效率,减少治疗次数,还可有效避免肉芽肿再生等相关并发症的发生。回顾性研究显示,对于 III型 TBTB,尤其是冷冻探头不易到达的部位,冷冻联合氩气序贯治疗能够提高有效率,且安全、并发症少^[11]。氩气刀由于其非接触式电凝固技术,对于双肺上叶因角度太大冷冻疗法效果差的病变特别适用,而且可用于治疗冷冻过程中出现的较严重出血,联合疗法使两种治疗方法优缺点互补,可提高治疗有效率,减少治疗次数。目前研究表明冷热联合治疗 III型 TBTB 近期疗效好,但尚缺乏多中心随机对照试验探索冷热联合治疗的远期疗效。

4. VI型 TBTB 介入治疗: VI型 TBTB 目前镜下治疗主要有局部给药、钳夹、冷冻等。对于破溃期 VI型 TBTB,肖宝阳等^[12]探索支气管内超声(EBUS)引导下淋巴结穿刺注射给药联合冷冻治疗对其的疗效和

安全性,EBUS 引导下淋巴结内穿刺给药能抗结核药物更加精准地注射到淋巴结深部,同时可准确定位淋巴结坏死液化部位从而指导液化坏死物的清除,而且安全性高。研究显示 EBUS 引导下淋巴结穿刺注射抗结核药品联合冷冻治疗破溃期 VI型 TBTB 有助于坏死物清除、减少介入治疗次数,缩短介入治疗时间,并且安全有效^[12]。另有研究报道,对于中央气道 VI型 TBTB,冷热联合消融治疗可减少患者的平均治疗次数,提高治疗有效率^[13]。

三、临床稳定期 TBTB 的介入治疗

1. IV型 TBTB 介入治疗: IV型是 TBTB 患者中的常见类型,尤其在病程 ≥ 3 个月的患者中比例更高,是造成结核性气道重度狭窄的主要原因,可造成肺不张、反复肺部感染、呼吸衰竭等并发症,早期诊断及积极有效的治疗至关重要^[14]。IV型 TBTB 治疗方案选择外科手术或是支气管镜介入治疗目前尚无循证医学证据,介入治疗前应根据病史、胸部 CT 及气道三维重建、支气管镜检查等综合评估患者狭窄气道远端情况,若胸部 CT 未显示远端肺组织钙化、空洞、肺不张内支气管扩张等毁损表现则介入治疗不易失败^[15]。

球囊扩张是治疗 IV型 TBTB 的最主要技术,通过机械性扩张致狭窄部位气道形成多处纵行撕裂伤,从而使狭窄气道得以扩张,选择在狭窄气道镜下表现为恢复期时进行扩张治疗效果更好^[16]。研究显示,球囊扩张短期疗效显著,早期实现肺复张,有助于患者肺功能的保护及呼吸困难的缓解^[17]。但是,球囊扩张的远期疗效仍存在争议,尚需前瞻性的多中心临床试验进一步研究。临床上面临气道闭塞、瘢痕组织坚韧、球囊扩张的慢性并发症及治疗次数多等问题,部分研究者探讨球囊扩张联合冷冻、热消融技术治疗 IV型 TBTB。Qin 等^[15]回顾性分析了 98 例 IV型 TBTB 气道闭塞患者,均接受全身抗结核药物治疗及冷冻消融联合球囊扩张介入治疗,扩张结束 3 个月及 12 个月后进行随访,治疗总有效率分别为 76.53% (75/98) 和 72.45% (71/98),研究表明冷冻联合球囊扩张治疗 IV型 TBTB 气道闭塞非常安全、有效,而且病史越短,治疗效果越好。另有研究者对 60 例瘢痕型结核性气道狭窄住院患者进行随机对照试验,对照组 ($n=30$) 仅采取单纯球囊扩张术进行治疗,试验组 ($n=30$) 采取支气管镜下冷冻与球囊扩张联合治疗,结果表明,试验组患者的治疗有效率较对照组患者更高,肺功能改善情况、气道内径测量值显著高于对照

组,而且并发症发生率比较,差异无统计学意义,且试验组治疗后 3 个月气道再狭窄的发生率相较于对照组患者更低,表明支气管镜下冷冻与球囊扩张联合治疗瘢痕型结核性气道狭窄安全有效^[18]。对于气道闭塞严重、瘢痕组织坚韧的病例,综合评估远端肺结构毁损情况后,可联合热消融技术开放气道。国外研究者报道了 1 例严重气道狭窄的 TBTB 患者,气管狭窄从环状软骨到气管中部(长度 52mm,管腔直径 4mm),并左主支气管严重狭窄,给予球囊扩张联合激光烧灼治疗后维持了 22 个月仍无症状复发及再狭窄的发生。我国研究者对 66 例 IV 型 TBTB 患者进行了随机对照试验,观察组 33 例患者给予高频电刀清除肉芽及瘢痕组织,随后冷冻处理创面及基底部位,最后行球囊扩张,对照组 33 例给予冷冻联合球囊扩张治疗,研究表明冷冻联合球囊扩张及高频电刀治疗短期效果好,肺功能改善明显,但是该试验并无对远期疗效进行追踪^[19]。目前研究结果显示,对于 IV 型 TBTB,采用球囊扩张联合冷冻、热消融治疗近期疗效显著,治疗次数少,但是对于远期疗效及慢性并发症的发生率仍然不明确。

对于 IV 型 TBTB 介入治疗后肉芽组织增生及再狭窄的发生,研究表明联合镜下局部使用丝裂霉素 - C 或紫杉醇有一定疗效,对给药剂量及浓度精确控制,安全性较好^[20]。在临床工作中,狭窄气道开放后如何很好的维持一直是研究面临的挑战。

对于球囊扩张联合冷热治疗效果仍不理想者(仍反复回缩性狭窄或管壁软化),可选择支架置入治疗。临床上常用的有硅酮支架和金属支架,金属支架(特别是金属裸支架)由于长期放置取出困难,并发症无法预测,对患者有潜在的更大损伤,在良性气道狭窄的使用中一直存在争议。硅酮支架耐受性良好、并发症容易控制,但是易发生移位,且不适用于有角度的气道狭窄,为此有研究者设计自制成角硅酮支架,方便支架置入及维持,研究显示成角支架的使用可减少并发症且延长支架更换间隔时间^[21]。对于不规则气道狭窄的患者 3D 打印支架为其提供了一种新的可能。近年来研发的生物可降解支架、药物洗脱支架(drug eluting stent, DES)有望解决支架取出并发症、气管瘢痕形成等问题,生物可降解支架在临床已有初步应用。

2. V 型 TBTB 介入治疗: V 型 TBTB 属于临床稳定期,主要治疗原则为开放气道、改善肺功能。对于合并反复呼吸道严重感染者,可尝试支架置入治疗,

临床工作中应综合考虑置入支架的近、远期疗效及并发症,权衡利弊,硅酮支架和金属覆膜支架可作为选择。支架合适的置入时间、并发症的防治仍是临床研究的热点和难点。

四、TBTB 治疗的新技术

1. 光动力疗法:光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)通过使用特定波段的光激发光敏剂产生活性氧,从而选择性地损伤靶细胞,在实体瘤的治疗中应用广泛,具有特异选择性高、不良反应少、微创及可重复治疗等优点。近年来有研究者探索 PDT 在结核病中的应用, Sivokozov 等^[22]尝试了使用 PDT 治疗支气管和喉部结核。卟啉 - 肽共轭物是针对微生物的光敏剂,可能对结核有效。纳米材料可以在体内特异性靶向并成像结核肉芽肿病变,可以引导 PDT 治疗。随着新材料、新技术的发展,安全微创的 PDT 在 TBTB 的治疗中有很好的应用前景。

2. 碱性成纤维细胞因子:镜下注射碱性成纤维细胞因子(basic fibroblast growth factor, b - FGF)对于 V 型 TBTB 可能成为新的突破,有动物实验显示气管镜下注射 b - FGF,可促进兔气管软骨的生长,4 周、12 周后气管平均管腔面积持续增加,近、远期疗效明显^[23]。

五、展 望

TBTB 的治疗以全身抗结核化学治疗为基础,支气管镜介入治疗成为了一种有效的辅助治疗手段。临床上根据分型选择不同的治疗方式,对于多种病变类型合并的患者,综合评估、权衡利弊后常选择联合治疗。同时应该注意的是气道介入治疗同时也可导致气道损伤,是容易被忽视的医源性损伤,临床处理时要遵循治疗时损伤尽可能小的原则。目前, TBTB 的支气管镜下精准介入治疗策略仍然在探索中,介入治疗的时机、治疗方法的选择、疗程的长短、并发症的防治等仍然是有待解决的问题。由于 TBTB 患者存活期长,对生存质量期望值高,对近、远期并发症难以接受,临床中需要制定一种经济、近远期疗效好、重复性高的治疗策略。

参考文献

- 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[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(8): 581 - 587
- Peng AZ, Yang A, Li SJ, *et al.* Incidence, laboratory diagnosis and predictors of tracheobronchial tuberculosis in patients with pulmonary tuberculosis in Chongqing, China[J]. Exp Therapeut Med, 2020, 20(6): 174

- 3 Su Z, Cheng Y, Wu Z, *et al.* Incidence and predictors of tracheo-bronchial tuberculosis in pulmonary tuberculosis: a multicentre, large – scale and prospective study in southern China[J]. *Respiration*, 2019, 97(2): 153 – 159
- 4 黎燕琼, 谭守勇. 重视气管支气管结核的危害性[J]. *中国防痨杂志*, 2017, 39(3): 220 – 221
- 5 张红红, 吴世满. 电子支气管镜介入治疗气管支气管结核的临床分析[J]. *国际呼吸杂志*, 2018, 38(6): 424 – 427
- 6 李庆伟, 孔祥臣, 刘莹, 等. 支气管镜局部注射化疗在支气管结核患者治疗中的应用[J]. *临床肺科杂志*, 2018, 23(5): 929 – 933
- 7 郭春辉, 张莹, 苏衍举, 等. 不同介入技术治疗炎症浸润型气管支气管结核的随机对照临床研究[J]. *中国防痨杂志*, 2019, 41(11): 1211 – 1216
- 8 程超, 吕莉萍. 氩等离子体凝固治疗在溃疡坏死型气管支气管结核早期治疗中的临床价值[J]. *临床肺科杂志*, 2018, 23(8): 1494 – 1497
- 9 罗林紫, 罗莉, 卢志斌, 等. 合并中心气道狭窄的溃疡坏死型支气管结核患者于临床好转期行球囊扩张治疗的疗效分析[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(3): 237 – 242
- 10 秦林, 郭洋, 王文洁, 等. 高频电凝联合冷冻消融治疗肉芽增殖型支气管结核的有效性 & 安全性[J]. *临床肺科杂志*, 2018, 23(11): 1950 – 1954
- 11 刘伟, 谢永宏, 顾兴, 等. 电子支气管镜下冷冻及氩气序贯治疗肉芽增殖型支气管结核的临床疗效分析[J]. *中华肺部疾病杂志: 电子版*, 2016, 9(1): 17 – 19
- 12 肖阳宝, 罗林紫, 卢志斌, 等. 超声引导下淋巴结穿刺注射给药联合冷冻治疗破溃期淋巴结瘘型气管支气管结核的价值[J]. *结核与肺部疾病杂志*, 2020, 1(3): 149 – 153
- 13 唐飞, 吕莉萍. 可弯曲支气管镜下冷热联合消融治疗中央气道淋巴结瘘型支气管结核的价值[J]. *中国防痨杂志*, 2019, 41(6): 657 – 661
- 14 程砚秋子, 苏柱泉, 吴智龙, 等. 结核性气道狭窄的临床特点分析[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2020, 19(4): 379 – 383
- 15 Qin L, Ding WM, Zhang JY, *et al.* Efficacy and safety of cryotherapy combined with balloon dilatation through electronic bronchoscope in the management of airway occlusion caused by scar stenosis type of tracheobronchial tuberculosis [J]. *Zhonghua Jiehe He Huxi Zazhi*, 2018, 41(11): 857 – 862
- 16 胡智敏, 靖秋生, 吴鸣镝, 等. 结核性气道狭窄患者行球囊扩张治疗的最佳时机探讨[J]. *中国防痨杂志*, 2019, 41(3): 283 – 287
- 17 蒋德雄, 王红军, 张雪漫, 等. 经支气管镜球囊扩张术治疗良性中心气道狭窄临床分析[J]. *中华肺部疾病杂志: 电子版*, 2020, 13(5): 639 – 642
- 18 叶涛生, 曾旋, 徐宇翔, 等. 单纯球囊扩张术与冷冻联合球囊扩张术治疗疤痕型结核性气道狭窄的疗效 & 安全性分析[J]. *新发传染病电子杂志*, 2019, 4(3): 156 – 159
- 19 田良东, 陆光兵, 方华. 支气管镜下冷冻联合球囊扩张及高频电刀治疗瘢痕狭窄型支气管结核的效果[J]. *宁夏医科大学学报*, 2020, 42(8): 849 – 852
- 20 封萌, 杨增荣, 焦克岗, 等. 支气管镜介入治疗联合局部应用紫杉醇治疗良性气道瘢痕狭窄的临床研究[J]. *中国内镜杂志*, 2016, 22(1): 19 – 23
- 21 Tay CK, Jeong BH, Kim H. Angulated stents – a novel stent improvisation to manage difficult post – tuberculosis bronchial stenosis [J]. *ASAIO J*, 2018, 64(4): 565 – 569
- 22 Sivokozov D, Dedushkin Y, Chesalina, *et al.* Photodynamic therapy for endobronchial and laryngeal tuberculosis: initial experience [J]. *Chest*, 2020, 157(6): A97
- 23 Komura M, Komura H, Komuro H, *et al.* Long – term follow – up of tracheal cartilage growth promotion by intratracheal injection of basic fibroblast growth factor [J]. *J Pediatr Surg*, 2018, 53(12): 2394 – 2398

(收稿日期: 2021 – 03 – 25)

(修回日期: 2021 – 04 – 16)

(上接第 14 页)

- 20 Hao Y, Baker D, Ten Dijke P. TGF – β – mediated epithelial – mesenchymal transition and cancer metastasis [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(11): 2767
- 21 Zheng X, Kang W, Liu H, *et al.* Inhibition effects of total flavonoids from *Scutellaria barbata* D. Don on human breast carcinoma bone metastasis via downregulating PTHrP pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(6): 3137 – 3146
- 22 Zhan T, Rindtorff N, Boutros M. Wnt signaling in cancer [J]. *Oncogene*, 2017, 36(11): 1461 – 1473
- 23 Tahara RK, Brewer TM, Theriault RL, *et al.* Bone metastasis of breast cancer [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1152: 105 – 129
- 24 Han Y, You X, Xing W, *et al.* Paracrine and endocrine actions of bone – the functions of secretory proteins from osteoblasts, osteocytes, and osteoclasts [J]. *Bone Res*, 2018, 6: 16
- 25 Liang M, Ma Q, Ding N, *et al.* IL – 11 is essential in promoting osteolysis in breast cancer bone metastasis via RANKL – independent activation of osteoclastogenesis [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(5): 353
- 26 Banerjee K, Resat H. Constitutive activation of STAT3 in breast cancer cells: a review [J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(11): 2570 – 2578
- 27 von Moos R, Costa L, Gonzalez – Suarez E, *et al.* Management of bone health in solid tumours: from bisphosphonates to a monoclonal antibody [J]. *Cancer Treat Rev*, 2019, 76: 57 – 67
- 28 Goldvaser H, Amir E. Role of bisphosphonates in breast cancer therapy [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2019, 20(4): 26
- 29 张依, 张玉峰, 牛文辉, 等. 肝细胞癌相关差异表达基因和药物预测的生物信息学分析[J]. *医学研究杂志*, 2021, 50(2): 63 – 68
- 30 陶建春, 夏雪, 杨俊涛, 等. 靶向下调 PKM2 表达对骨肉瘤细胞增殖 & 侵袭影响[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2020, 27(19): 1536 – 1541

(收稿日期: 2021 – 03 – 28)

(修回日期: 2021 – 04 – 06)