



声动力靶位药物传输联合HRZES方案治疗复治空洞型肺结核的疗效研究

李茂英, 刘海燕, 李曦

引用本文:

李茂英, 刘海燕, 李曦. 声动力靶位药物传输联合HRZES方案治疗复治空洞型肺结核的疗效研究[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(10): 1432-1434.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.10.027>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

综合护理在糖尿病合并肺结核患者中的临床应用

The clinical application of comprehensive nursing in patients with diabetes complicated with tuberculosis
蚌埠医学院学报. 2016, 41(7): 968-970 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.07.046>

结核病人临床单耐药及危险因素回归分析

Analysis of single drug-resistance and risk factors in tuberculosis patients
蚌埠医学院学报. 2020, 45(3): 375-377 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.03.024>

获得性耐药肺结核危险因素分析及干预措施

蚌埠医学院学报. 2018, 43(8): 1109-1111 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.08.043>

自然抗性相关巨噬细胞蛋白1基因与云南汉族人肺结核易感性的相关性研究

Study on the correlation of natural-resistance-associated macrophage protein 1 gene with susceptibility to pulmonary tuberculosis in Yunnan Han population
蚌埠医学院学报. 2019, 44(10): 1301-1304 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.10.002>

重组人血管内皮抑制素注射液联合EP化疗、调强放疗对晚期非小细胞肺癌病人的影响

Effect of the recombinant human endostatin injection combined with EP chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer
蚌埠医学院学报. 2020, 45(8): 1013-1016,1019 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.08.006>

声动力靶位药物传输联合 HRZES 方案 治疗复治空洞型肺结核的疗效研究

李茂英, 刘海燕, 李 曦

[摘要] **目的:** 研究声动力靶位药物传输联合 HRZES 方案治疗复治空洞型肺结核的临床疗效。**方法:** 将 80 例复治空洞型肺结核病人按随机数字表法均分为 2 组, 各 40 例, 对照组给予 HRZES 方案治疗, 观察组在对照组基础上给予声动力靶位药物治疗。比较治疗 2、4、8 个月病灶吸收、空洞闭合、痰菌转阴以及并发症情况。**结果:** 观察组治疗 2、4、8 个月病灶吸收率、空洞闭合有效率以及痰菌转阴率均高于对照组 ($P < 0.05$); 2 组治疗期间药物不良反应率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:** 声动力靶位药物传输联合 HRZES 方案治疗复治空洞型肺结核能促进空洞缩小、痰菌转阴以及病灶吸收, 且不增加不良反应, 治疗安全有效。

[关键词] 肺结核; 复治空洞型; 声动力靶位药物传输; HRZES 方案

[中图分类号] R 521.1 **[文献标志码]** A **DOI:** 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.10.027

Therapeutic effect study of acoustic power target drug delivery combined with HRZES regimen in the retreatment of cavitory pulmonary tuberculosis

LI Mao-ying, LIU Hai-yan, LI Xi

(Department of Tuberculosis, Chengdu Public Health Clinical Medical Center, Chengdu Sichuan 610000, China)

[Abstract] **Objective:** To study the clinical effect of acoustic power target drug delivery combined with HRZES regimen on the retreatment of cavitory pulmonary tuberculosis. **Methods:** Eighty patients with recurrent cavitory pulmonary tuberculosis were divided into two groups by the random number table method, with 40 cases in each group. The control group was treated with HRZES. The observation group was treated with acoustic power target drug delivery based on HRZES. Lesion absorption, cavity closure, sputum negative conversion and complications at 2, 4 and 8 months after treatment were compared. **Results:** The lesion absorption rate, cavity closure efficiency and sputum conversion rate in the observation group were significantly higher than those in the control group at 2, 4, and 8 months ($P < 0.05$). There was no significant difference in adverse reaction rate between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusions:** Acoustic power target drug delivery combined with HRZES regimen for retreatment of cavitory pulmonary tuberculosis is safe and effective, which can promote the cavity shrinkage, sputum negative conversion and lesion absorption without increasing adverse reactions.

[Key words] tuberculosis; cavitory pulmonary type; acoustic power target drug delivery; HRZES regimen

结核病是影响人类健康的常见传染性疾病, 涂阳肺结核是结核病的主要类型之一, 同样也是结核病常见传染源。近年来随着抗结核药物种类及用药方案的革新, 科学、规律的抗结核治疗能够使大多数肺结核病人得到治愈, 但由于治疗依从性、细菌耐药性等多重因素的影响, 部分病人治疗后复发, 临床称为复治涂阳肺结核, 其治疗难度增加^[1]。空洞性肺结核多因涂阳肺结核病人久治不愈导致空洞壁渐变厚, 病程延绵。我们在临床中观察发现, 由于空洞壁的纤维化与变厚, 抗结核药物难以经血液循环渗透

至空洞内, 治疗难度大幅增加^[2]。声动力靶位药物传输是疾病治疗的新技术, 其通过超声波将体表药物贴片的靶位声敏药物渗透至深部组织, 从而达到增加药物治疗效果的目的^[3]。基于此原理, 有学者^[4]认为通过精确的病灶定位, 声动力靶位药物传输能够经皮透入抗结核药物以促进临床疗效。但目前国内关于其用于复治空洞型肺结核的前瞻性报道还较为缺乏。因此本研究开展前瞻性对照试验, 研究声动力靶位药物传输联合 HRZES 方案治疗复治空洞型肺结核的临床疗效, 现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究纳入 2016 年 2 月至 2017 年 10 月于我院治疗的 80 例复治空洞型肺结核病人, 随机数字表法均分为 2 组, 各 40 例。2 组一般

[收稿日期] 2021-02-03 [修回日期] 2021-07-23

[作者单位] 四川省成都市公共卫生临床医疗中心 结核二科, 610000

[作者简介] 李茂英(1986-), 女, 硕士, 主治医师。

资料差异均无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 1), 具有可比性。

表 1 2 组一般情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	男	女	年龄/年	病程/年	病变范围/个	合并糖尿病	合并高血压	单耐药	多耐药
观察组	26	14	40.17 ± 5.17	6.12 ± 1.44	2.76 ± 0.54	8	7	19	10
对照组	25	15	40.75 ± 5.66	6.06 ± 1.40	2.80 ± 0.51	7	9	17	12
χ^2	0.05		0.48 [△]	0.19 [△]	0.34 [△]	0.08	0.31	0.20	0.25
P	>0.05		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

△示 t 值

纳入标准:(1)痰菌培养结果显示结核分枝杆菌阳性;(2)符合《临床诊疗指南结核病分册》^[5]《中国结核病防治规划实施工作指南(2008年版)》^[6]复治肺结核诊断标准;(3)入组前1个月无相关治疗史;(4)无支气管哮喘、重症肺炎等其他呼吸系统疾病;(5)病人签署知情同意文件,且经我院伦理委员会批准。

排除标准:(1)初治病人;(2)合并心脑血管疾病或严重肝、肾等功能异常;(3)耐多药结核病;(4)合并胸背部皮肤疾病;(5)治疗依从性较差。

1.2 治疗方法 对照组给予 HRZES 方案治疗,即 2HRZES/6HRE,H:异烟肼,E:乙胺丁醇,Z:吡嗪酰胺,R:利福平,S:链霉素;H:每次 0.3 g,R:每次 0.6 g,Z:每次 1.5 g,E:每次 0.75 g,S:每次 0.75 g,均为每天 1 次。前 2 个月使用 HRZES 治疗,随后停用 Z 与 S,采用 HRE 方案再连续治疗 6 个月。观察组在此基础上给予声动力靶位药物治疗,CT 明确病灶位置,尤其是空洞位置,并于体表标记,将发射头固定在体表标记部位,导入含 0.1 g H、0.15 g R 的超声电导耦合凝胶贴片,每天 1 次,每次 30 min,30 d 为

1 个疗程,连续治疗 8 个疗程。

1.3 观察指标及判定标准 (1)痰菌转阴。治疗 2、4、8 个月后分别进行痰抗酸杆菌涂片检查。(2)病灶吸收。治疗 2、4、8 个月后分别进行胸片检查,观察肺部病灶吸收情况^[7]:显著吸收,吸收病灶 ≥ 原病灶 1/2;吸收:部分吸收,但 < 原病灶 1/2;前两项为病灶吸收;不变或恶化:病灶无明显变化或体积扩大。(3)空洞闭合。治疗 2、4、8 个月检查,闭合:空洞阻塞性闭合或完全闭合;缩小:空洞直径缩小 > 原直径 1/2;前两项为空洞闭合有效;无效:空洞直径缩小 < 原直径 1/2 或增大。(4)记录用药期间的不良反应。

1.4 统计学方法 采用 χ^2 检验和 t 检验。

2 结果

2.1 2 组病灶吸收、空洞闭合以及痰菌转阴比较 观察组治疗 2、4、8 个月病灶吸收率、空洞闭合有效率以及痰菌转阴率均高于对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$) (见表 2)。

表 2 2 组病灶吸收率、空洞闭合有效率及痰菌转阴率比较 [n ;百分率(%)]

分组	n	病灶吸收				空洞闭合效果			痰菌转阴率		
		治疗 2 个月	治疗 4 个月	治疗 8 个月	治疗 2 个月	治疗 4 个月	治疗 8 个月	治疗 2 个月	治疗 4 个月	治疗 8 个月	
观察组	40	24(60.00)	31(77.50)	37(92.50)	18(45.00)	28(70.00)	36(90.00)	31(77.50)	34(85.00)	37(92.50)	
对照组	40	15(37.50)	22(55.00)	30(75.00)	9(22.50)	19(47.50)	28(70.00)	22(55.00)	26(65.00)	30(75.00)	
χ^2	—	4.05	4.53	4.5	4.53	4.18	5.00	4.53	4.27	4.50	
P	—	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	

2.2 2 组不良反应发生率比较 2 组治疗期间药物不良反应率差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 3)。

3 讨论

流行病学研究显示,空洞性肺结核以涂阳病人为主,复治空洞型肺结核病程可达数年,反复感染,

久治不愈。复治空洞型肺结核具有明显的洞壁纤维增殖,血管数量降低,局部血运缓慢,同时病灶组织缺氧,产生酸性物质,引起洞壁异常坚硬,均对全身化疗时药物的渗入造成严重影响,空洞内的抗结核药物浓度难以达到最低抑菌浓度,常规化疗效果局限,往往需要更长的化疗疗程^[7]。虽然经纤维支气管镜导管开展介入治疗可以提高病灶局部药物浓

度,但作为有创治疗,长期应用病人接受度较差^[8]。因此对于复治空洞型肺结核,寻找新的治疗技术结合全身化疗进行疗效提升已成为结核病领域重点研究课题。声动力靶位药物传输是疾病治疗的新技术,其通过超声波将体表药物贴片的靶位声敏药物渗透至深部组织,从而增加药物治疗效果。国外学者最先将其运用至结核病的治疗,并获得不错的临床疗效,国内报道并不多见^[9-10]。

表3 2组不良反应发生率比较[*n*;百分率(%)]

分组	<i>n</i>	肝损害	皮肤反应	关节痛	消化道症状	χ^2	<i>P</i>
观察组	40	5	6	2	4		
对照组	40	4	3	3	5	0.21	>0.05
合计	80	9	9	5	9		

本研究对照组病人给予2HRZES/6HRE方案进行常规治疗,治疗8个月后病灶吸收率、空洞闭合有效率以及痰菌转阴率分别达到75.00%、70.00%、75.00%,与既往报道^[11]复治空洞型肺结核56.80%~93.30%的治疗总有效率一致。但观察组治疗2、4、8个月几项疗效指标均显著高于对照组($P < 0.05$),表明声动力靶位药物传输有助于提高临床疗效。声动力靶位药物传输是药物精确疗法的新型技术,以生物物理学为原理,以低频超声为动力,促进药物到达组织深部,以提高局部药物浓度^[12]。我们认为该治疗技术具有以下优势:(1)能够改变组织膜、细胞膜的脂质颗粒排列顺序,通过水性孔道促进药物渗透,通过超声波的辐射作用以及对流转运作用驱动药物自生物通道逐层渗入皮下组织进入病变部位^[13];(2)能够定量、定向、定速促进高浓度药物在靶组织集聚,药效更佳持久、稳定,使药物生物利用度得到提升,弥补复治空洞型肺结核全身用药病灶组织药物浓度较低的不足,通过无创方式达到靶向治疗目的^[14];(3)同时有研究显示,超声作用能够促使抗结核药物作用后坏死物的脱落以及干酪灶软化,逐步削弱空洞壁屏障,有利于空洞净化,加快空洞闭合^[15]。

不良反应观察显示,2组病人用药期间不良反应无明显差异,提示联合声动力靶位药物传输治疗的安全性能得到保障。本研究不足之处在于,未找到有效手段检测2组病人痰液的药物浓度,难以

量化声动力靶位药物传输治疗后病灶药物浓度,待后期优化研究方案与技术手段再做深入研究。综上所述,声动力靶位药物传输联合HRZES方案治疗复治空洞型肺结核能促进空洞缩小、痰菌转阴以及病灶吸收,且不增加不良反应,治疗安全有效。

[参考文献]

- [1] SWEENEY TE, BRAVIK L, TATO CM, *et al.* Genome-wide expression for diagnosis of pulmonary tuberculosis; a multicohort analysis[J]. *Lancet Respir Med*, 2016, 4(3): 213.
- [2] DORHOI A, KAUFMANN SH. Pathology and immune reactivity: understanding multidimensionality in pulmonary tuberculosis[J]. *Semin Immunopathol*, 2016, 38(2): 153.
- [3] 望云,范丽,李清楚,等.薄壁囊腔型肺癌与薄壁空洞性肺结核的MDCT表现鉴别诊断研究[J]. *临床放射学杂志*, 2017, 36(1): 46.
- [4] 易衡静,张亮,王志刚,等.靶向肿瘤细胞的相变型纳米粒多模态显像及其声动力治疗的体外实验研究[J]. *解放军医学杂志*, 2018, 43(10): 18.
- [5] 中华医学会.临床诊疗指南.结核病分册[M].北京:人民卫生出版社,2005.
- [6] 卫生部疾病预防控制局.中国结核病防治规划实施工作指南,2008年版[M].北京:中国协和医科大学出版社,2009.
- [7] 蒋正杰,徐莉,张绪,等.一起未严格隔离造成的肺结核持续暴发疫情调查[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(7): 1647.
- [8] 周文,李军.纤维支气管镜在左侧双腔支气管导管插管中的应用[J]. *山西医科大学学报*, 2018, 49(1): 80.
- [9] 陈妍汶,杨勇,陈俊莉,等.分子生物学方法在结核分枝杆菌及其耐药性检测中的价值[J]. *蚌埠医学院学报*, 2020, 45(3): 388.
- [10] NIE L, HARPUR S, MCLAUGHLAN J R, *et al.* Acoustic microbubble trapping for enhanced targeted drug delivery[J]. *J Acoust Soc Am*, 2017, 141(5): 4012.
- [11] 赵新国,陈惠芬,曹维宁,等.支气管镜下药物注射对复治涂阳空洞型肺结核的疗效[J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(8): 137.
- [12] COVIELLO C, MYERS R, JACKSON E, *et al.* Cavitation enhanced drug delivery *in-vivo* using combined B-mode guidance and real-time passive acoustic mapping: Challenges and results[J]. *Acoust Soci Am J*, 2017, 141(5): 3491.
- [13] 党萍,王建梅,耿书军,等.声动力靶位药物传输辅助治疗复治空洞型肺结核临床观察[J]. *山东医药*, 2017, 57(28): 71.
- [14] 贡献华,周文健,闻俊,等.超声靶位透药联合全身化疗治疗复治涂阳肺结核的临床疗效[J]. *中华灾害救援医学*, 2017, 5(4): 203.
- [15] 燕浩,刘海清.结核病人临床单耐药及风险因素回归分析[J]. *蚌埠医学院学报*, 2020, 45(3): 375.

(本文编辑 刘璐)