

超声电导仪药物透入对复治肺结核患者疗效及肺功能的影响

张 焕, 王 勇, 王显雷, 刘 会, 石 璐, 刘 锐

(河北省胸科医院/河北省肺病重点实验室 结核三科, 河北 石家庄, 050041)

摘要: **目的** 探讨超声电导仪药物透入对复治肺结核患者疗效及肺功能的影响。**方法** 回顾性分析 106 例复治肺结核患者的临床资料, 根据治疗方法不同分为 2 组, 观察组 53 例进行超声电导仪药物透入治疗, 对照组 53 例进行常规抗结核药物治疗。比较不同时点痰菌转阴率、空洞闭合率、呼吸功能、肺功能[峰值呼气流速(PEF)、第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)、用力肺活量占预计值百分比(FVC%)、第 1 秒用力呼气容积与用力肺活量的比值(FEV₁/FVC)]以及并发症发生率。**结果** 观察组治疗后 1、3、6 个月的痰菌转阴率分别为 67.92%、79.25%、92.45%, 高于对照组的 47.17%、58.49%、73.58%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组治疗后 1、6 个月空洞总闭合率分别为 67.92%、88.68%, 高于对照组的 47.17%、69.81%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后 1、6 个月, PEF、FEV₁/FVC、FEV₁、FVC% 均较治疗前升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组治疗后 1、6 个月的 PEF、FEV₁/FVC、FEV₁、FVC% 均高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组治疗后 6 个月动脉血二氧化碳分压低于对照组, 动脉血氧分压高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组 4 例(7.55%)局部出现水泡、皮肤红肿, 1 例(1.89%)发生胃肠道反应, 2 例(3.77%)发生肝损伤, 1 例(1.89%)粒细胞减少, 总并发症发生率为 15.09%(8/53)。对照组 3 例(5.66%)出现胃肠道反应, 1 例(1.89%)出现神经系统症状, 1 例(1.89%)粒细胞减少, 2 例(3.77%)肝损伤, 总并发症发生率为 13.21%(7/53)。2 组并发症发生率比较, 差异无统计学意义($P = 0.780$)。**结论** 对复治肺结核患者实施超声电导仪药物透入治疗效果显著, 可提高痰菌转阴率, 改善肺功能。

关键词: 超声电导仪; 药物透入; 复治肺结核; 疗效; 肺功能; 痰菌转阴率

中图分类号: R 521; R 454 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2023)01-021-05 DOI: 10.7619/jcmp.20222949

Effects of drug penetration by ultrasound conductance instrument on curative efficacy and lung function of retreated pulmonary tuberculosis patients

ZHANG Huan, WANG Yong, WANG Xianlei, LIU Hui, SHI Lu, LIU Rui

(the Third Department of Tuberculosis, Hebei Chest Hospital, Hebei Provincial Key Laboratory of Lung Disease, Shijiazhuang, Hebei, 050041)

Abstract: **Objective** To explore the effect of drug penetration by ultrasound conductance instrument on the curative effect and pulmonary function of retreated pulmonary tuberculosis patients. **Methods** Retrospective analysis was performed on clinical data of 106 retreated pulmonary tuberculosis patients. They were divided into two groups according to differed the treatment method. A total of 53 patients in the observation group were treated with drug penetration by ultrasonic conductance device, and 53 patients in the control group were treated with conventional antituberculosis drugs. The sputum negative conversion rate, cavity closure rate, respiratory function, pulmonary function[peak expiratory flow rate (PEF), forced expiratory volume in the first second (FEV₁), percentage of forced vital capacity for predicted value (FVC%), ratio of forced expiratory volume in the first second to forced vital capacity (FEV₁/FVC)] and complication rate in each time point were compared. **Results** The sputum negative conversion rates in the observation group were 67.92%, 79.25% and 92.45% after 1 month, 3 and 6 months, respectively, which were higher than 47.17%, 58.49% and 73.58% in the

control group ($P < 0.05$). The total cavity closure rates in the observation group were 67.92% and 88.68%, respectively at 1 month and 6 months after treatment, which were higher than 47.17% and 69.81% in the control group ($P < 0.05$). At 1 month and 6 months after treatment, PEF, FEV₁/FVC, FEV₁% and FVC% were higher than before treatment ($P < 0.05$). PEF, FEV₁/FVC, FEV₁% and FVC% in the observation group were higher than those in the control group at 1 month and 6 months after treatment ($P < 0.05$). At 6 months after treatment, the carbon dioxide fraction of the observation group was lower than that of the control group, and the partial oxygen pressure of arterial blood was higher than that of the control group ($P < 0.05$). In the observation group, 4 cases (7.55%) had local blisters and skin redness, 1 case (1.89%) had gastrointestinal reaction, 2 cases (3.77%) had liver injury, and 1 case (1.89%) had granulocytopenia. The total complication rate was 15.09% (8/53). In the control group, 3 cases (5.66%) had gastrointestinal reactions, 1 case (1.89%) had neurological symptoms, 1 case (1.89%) had granulocytopenia, and 2 cases (3.77%) had liver injury. The total complication rate was 13.21% (7/53). There was no significant difference in the incidence of complications between the two groups ($P = 0.780$). **Conclusion** The treatment effect of drug penetration with ultrasonic conductance instrument for retreated pulmonary tuberculosis patients is significant, which can improve the sputum negative conversion rate and pulmonary function.

Key words: ultrasonic conductance instrument; drug penetration; retreated pulmonary tuberculosis; curative effect; lung function; sputum negative conversion rate

肺结核是临床上较为常见的传染病之一^[1], 部分地区存在非专科医生治疗决策不当、用药不规律等问题, 导致复治性肺结核发病率呈上升趋势。相较于初治患者, 复治人群疗程更长、治疗难度更大, 需选择一项安全、有效的治疗方式, 从而提高治愈率。肺结核治疗早期以抗结核药物 2HRZES/6HRE 为主, 能够减轻症状, 但整体疗效不佳^[2]。超声电导仪药物透入是一种无创靶向给药的新方法, 能够通过空化效应和辐射压促使药物经皮肤透入体内, 增加组织和皮肤通透性, 改变组织膜和细胞膜脂质结构排序, 提高药物透皮速率和药物利用率^[3]。目前临床上已有关于超声电导仪药物透入疗效的报道^[4], 但较少有研究探讨其对肺功能的影响, 本研究就此展开研究, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2018 年 1 月—2021 年 6 月河北

省胸科医院 106 例复治肺结核患者的基本资料。106 例患者中, 男 64 例, 女 42 例; 年龄 61 ~ 83 岁, 平均 (63.69 ± 10.21) 岁; 病程 5 ~ 24 个月, 平均 (13.68 ± 6.32) 个月; 空洞性质为单发 62 例, 多发 44 例。根据治疗方法不同分为观察组与对照组, 每组 53 例, 2 组一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。所有患者均签署知情同意书, 本研究经医院医学伦理委员会批准。纳入标准: ① 符合中华医学会杂志社、中华医学会共同拟定的《肺结核基层合理用药指南》^[5] 中关于复治肺结核临床诊断标准, 且出现呼吸困难、发热、咯痰、咳嗽等症状者; ② 经痰结核分枝杆菌培养、痰涂片检查, 确诊为阳性肺结核者; ③ 既往接受抗结核药物治疗, 但 1 个月后复发, 初治失败者; ④ 耐药基因检测未见本研究所选药物耐药者。排除标准: ① 合并胸背部皮肤破损者; ② 合并严重呼吸衰竭、心力衰竭者; ③ 安装人工瓣膜、人工支架、心脏起搏器者; ④ 合并其他肺部疾病者。

表 1 一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$) [n(%)]

组别	n	年龄/岁	病程/个月	性别		空洞性质	
				男	女	单发	多发
观察组	53	63.42 ± 10.19	13.41 ± 6.28	33 (62.26)	20 (37.74)	32 (60.38)	21 (39.62)
对照组	53	63.51 ± 10.37	13.53 ± 6.19	32 (60.38)	21 (39.62)	30 (56.60)	23 (43.40)

1.2 方法

对照组采用常规抗结核药物 2HRZES/6HRE 治疗,采用链霉素、乙胺丁醇、吡嗪酰胺、利福平、异烟肼连续治疗 2 个月,再用乙胺丁醇、利福平、异烟肼连续治疗 4 个月。链霉素(华北制药股份有限公司,国药准字 H13023985):肌肉注射 0.75 g/次,1 次/d;吡嗪酰胺(沈阳红旗制药有限公司,国药准字 H21022352)口服 0.5 g/次,3 次/d;乙胺丁醇(河南圣嘉药业有限公司,国药准字 H41021126):体质量 ≥ 50 kg 者,1 次/d,口服 1 g/次,体质量 < 50 kg,1 次/d,口服 0.75 g/次;利福平(万邦德制药集团股份有限公司,国药准字 H13022231):体质量 ≥ 50 kg 的患者,1 次/d,口服 0.6 g/次,体质量 < 50 kg 的患者,1 次/d,口服 0.45 g/次;异烟肼(华润紫竹药业有限公司,国药准字 H11020304):1 次/d,口服 0.3 g/次。

观察组在抗结核药物治疗基础上联合超声电导仪药物透入治疗,本次使用的超声电导仪为北京诺亚同舟公司生产的 NAVA-01TD 型号设备,根据事先检查的影像学资料,标记好胸部空洞位置,将药液贴片(含有利福平、异烟肼)及 2 个治疗发射头固定于患者体表标记位置,透入功率 60 W,1 次/d,30 min/次,2 组均连续治疗 6 个月。

1.3 观察指标

① 比较 2 组治疗后 1、3、6 个月的痰菌转阴率。转阴率判定标准^[6]:连续接受 3 次细菌学痰菌检查,痰结核分枝杆菌培养阴性及痰涂片阴性。② 比较各时点空洞闭合率^[7]。空洞闭合率=(空洞完全闭合例数+空洞缩小例数)/总例数 $\times 100\%$ 。完全闭合:阻塞性闭合或空洞闭合均记为完全闭合;空洞缩小:空洞直径缩小范围超过原空洞的 50%;不变:空洞直径增大程度不超过原空洞的 50%或缩小程度小于原本空洞直径的 50%;增大:空洞直径增大超过原本空洞的 50%。③ 比较肺功能。使用比利时麦迪 HYP AIR MRICO5000 型号肺功能仪检测治疗前和治疗后 1、6 个月的峰值呼气流速(PEF)、第 1 秒用力呼气容积(FEV_1)、用力肺活量占预计值百分比(FVC%)、第 1 秒用力呼气容积与用力肺活量的比值(FEV_1/FVC),具体方法按照说明书进行。④ 使用美国公司提供 GEM Premier3000 型号动脉血气分析仪检测动脉血氧分压和动脉血二氧化碳分压。⑤ 统计患者住院期间的并发症发生率,包括粒细胞减少、肝损伤、胃肠道反应、神经系统

症状、水泡、皮肤红肿等症状。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行处理,痰菌转阴率、空洞闭合率、并发症发生率采用 $[n(\%)]$ 表示,行 χ^2 检验或广义估计方程分析,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行 t 检验,肺功能的不同观察时点定量比较采用重复测量数据的方差分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组痰菌转阴率比较

观察组和对照组治疗后 1、3、6 个月的痰菌转阴率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2、表 3。

表 2 2 组各时点痰菌转阴率比较 $[n(\%)]$

组别	n	痰菌转阴		
		治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
观察组	53	36 (67.92)*	42 (79.25)*	49 (92.45)*
对照组	53	25 (47.17)	31 (58.49)	39 (73.58)

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

2.2 2 组空洞闭合率比较

观察组治疗后 1、6 个月空洞总闭合率均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

2.3 2 组肺功能比较

治疗前,2 组肺功能比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 1、6 个月,2 组 PEF、 FEV_1/FVC 、 $FEV_1\%$ 、FVC% 均较治疗前升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组治疗后 1、6 个月的 PEF、 FEV_1/FVC 、 $FEV_1\%$ 、FVC% 均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 5。

2.4 2 组呼吸功能比较

治疗前,2 组呼吸功能比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组治疗后 6 个月动脉血二氧化碳分压低于对照组,动脉血氧分压高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 6。

2.5 2 组并发症发生率

观察组 4 例(7.55%)局部出现水泡、皮肤红肿,1 例(1.89%)发生胃肠道反应,2 例(3.77%)发生肝损伤,1 例(1.89%)粒细胞减少,总并发症发生率为 15.09%(8/53)。对照组 3 例(5.66%)出现胃肠道反应,1 例(1.89%)出现神经系统症状,1 例(1.89%)粒细胞减少,2 例(3.77%)肝损伤,总并发症发生率为 13.21%(7/53)。2 组并发症发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.078$, $P = 0.780$)。

表 3 2 组痰菌转阴率广义方程参数估计值

参数	β	标准错误	95% CI		Wald χ^2	假设检验	
			下限	上限		自由度	显著性
模型(截距)	1.155	0.310 7	0.546	1.764	13.825	1	<0.001
观察组	1.041	0.390 4	0.276	1.806	7.106	1	0.008
对照组	0 ^a	—	—	—	—	—	—
治疗后 1 个月	-1.351	0.233 2	-1.808	-0.894	33.554	1	<0.001
治疗后 3 个月	-0.830	0.199 5	-1.221	-0.439	17.302	1	<0.001
治疗后 6 个月	0 ^a	—	—	—	—	—	—

以痰菌转阴率为因变量; a: 设置为零, 该参数是冗余参数。

表 4 2 组不同时间点空洞闭合情况比较 [n(%)]

组别	n	治疗后 1 个月					治疗后 6 个月				
		完全闭合	缩小	不变	增大	总闭合	完全闭合	缩小	不变	增大	总闭合
观察组	53	28(52.83)	8(15.09)	12(22.64)	5(9.43)	36(67.92)	34(64.15)	13(24.53)	6(11.32)	0	47(88.68)*
对照组	53	20(37.74)	5(9.43)	16(30.19)	12(22.64)	25(47.17)	28(52.83)	9(16.98)	10(18.87)	6(11.32)	37(69.81)

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

表 5 2 组肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	n	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 6 个月
PEF/(L/min)	观察组	53	328.59 ± 21.36	365.82 ± 25.64*	396.71 ± 33.78*#
	对照组	53	328.41 ± 21.46	342.45 ± 23.31*▲	371.25 ± 30.35*#▲
(FEV ₁ /FVC)/%	观察组	53	61.23 ± 4.86	74.69 ± 4.55*	81.27 ± 5.67*#
	对照组	53	61.47 ± 4.52	66.65 ± 3.39*▲	76.65 ± 5.39*#▲
FEV ₁ %/%	观察组	53	70.65 ± 3.71	79.82 ± 4.85*	87.91 ± 5.69*#
	对照组	53	70.52 ± 3.56	74.91 ± 3.36*▲	82.11 ± 4.13*#▲
FVC%/%	观察组	53	72.13 ± 3.56	82.96 ± 4.57*	89.68 ± 5.21*#
	对照组	53	72.46 ± 3.49	78.46 ± 3.62*▲	84.13 ± 4.59*#▲

PEF: 峰值呼气流速; FEV₁: 第 1 秒用力呼气容积; FVC%: 用力肺活量占预计值百分比; FEV₁/FVC: 第 1 秒用力呼气容积与用力肺活量的比值。与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与治疗后 1 个月比较, # $P < 0.05$; 与观察组比较, ▲ $P < 0.05$ 。

表 6 2 组呼吸功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	动脉血二氧化碳分压		动脉血氧分压	
		治疗前	治疗后 6 个月	治疗前	治疗后 6 个月
观察组	53	57.68 ± 7.63	32.39 ± 3.54*	71.13 ± 3.32	95.66 ± 2.49*
对照组	53	57.92 ± 7.42	43.29 ± 3.68*▲	71.54 ± 3.41	83.98 ± 2.11*▲

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与观察组比较, ▲ $P < 0.05$ 。

3 讨论

肺结核主要是因结核分枝杆菌引起的感染性疾病, 菌阳空洞型肺结核由于病死率高、传染性强, 对患者生存质量造成严重威胁, 需尽早治疗。目前治疗肺结核的原则为适量、联合、规律、早期、全程, 早期的 2HRZES/6HRE 方案能够促进病变吸收和空洞闭合, 但整体疗效欠佳^[8-9]。复治肺结核是一种反复感染、久治不愈的疾病, 可导致病灶局部血运不良, 血管减少, 洞壁纤维增殖, 致使空洞内药物浓度很难达到最低抑菌浓度, 注射、口服效果均不理想^[10-11]。本研究结果显示, 观察组

治疗后 1、6 个月空洞闭合率均高于对照组, 说明超声电导仪药物透入能够促使空洞闭合, 原因在于超声药物透入能够经现代离子导入、超声空化等技术, 有效控制给药深度和范围、时间, 增加组织和皮肤通透性, 改变皮肤角质层脂质无序排列, 形成人工通道, 为药物进入人体提供动能, 提高病变部位药物浓度, 以获取良好效果^[12-13]。

观察组不同时点痰菌转阴率高于对照组, 说明超声电导仪药物透入能够促进病灶吸收, 提高早期痰菌转阴率和治愈率, 缩短痰菌转阴时间。虽然复治肺结核患者纤维结缔组织和硬结被覆盖, 易产生酸性物质, 导致病变组织缺氧, 造成洞

壁坚硬如壳,但经过超声电导仪药物透入能够利用超声波产生空化效应,从而在组织和皮肤间建立人工生物通道,改变细胞膜和组织膜脂质结构,提高深部病灶药物浓度,同时超声透入药物治疗还可提高局部血药浓度。利福平、异烟肼均是治疗结核病的主要药物,其中利福平为脂溶性药物,进入细胞可杀死敏感菌,对结合分枝杆菌有明显抗菌活性;配合异烟肼不仅对结核分枝杆菌有高度选择抗菌活性,对细胞内外结合分枝杆菌均有着杀菌效果,故被称之为“全效杀菌药”,2种药物的药液贴片固定于患者体表,在超声波效应下,能够更好地促使坏死物脱落和干酪灶软化,提高杀菌力,有利于空洞净化和肉芽组织增生^[14]。学者^[15]发现,复治肺结核可导致肺组织受到严重破坏,影响局部血液循环和纤维空洞愈合,使纤维组织增生,进而影响肺功能。本研究结果显示,治疗前,观察组肺功能指标均降低,说明肺结核能够对肺功能造成一定影响。治疗后,2组呼吸功能、肺功能均较治疗前改善,说明抗结核药物能够在一定程度上改善肺功能。观察组 PEF、FEV₁/FVC、FEV₁、FVC%、动脉血二氧化碳分压、动脉血氧分压改善情况优于对照组,说明超声电导仪药物透入更能够改善呼吸功能,保护肺功能。超声药物透入能够直达病灶部位,解除阻塞,有效清除病灶区域的分泌物,有利于周围新生肉芽组织生长修复及空洞净化,从而改善呼吸功能,更好保护肺功能^[16]。从安全性角度分析,2组患者均存在并发症,对照组以胃肠道反应、肝损伤较为常见,主要是因药物产生的不良反应引起;观察组以局部水泡、皮肤红肿、肝损伤较为常见,超声治疗仪对皮肤表面进行治疗时,易损伤表皮组织,容易引起皮肤问题。但2组总体并发症发生率无显著差异,说明药物联合超声电导仪并不会产生过度不良反应,安全性较高。

综上所述,超声电导仪药物透入是一种抗结核治疗的新型给药途径,具有方便、高效、安全、经济、无创等优势,对于复治肺结核效果显著,可提高痰菌转阴率和治愈率,促进病灶吸收。

参考文献

[1] 章鑫丽,李晔. 青年肺结核复治的人口统计学特征及影

响因素分析[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(8): 1139 - 1142.

[2] 吕德良,谭卫国,徐健,等. 一线抗结核药物治疗对肺结核患者维生素D水平的影响[J]. 中华临床营养杂志, 2019, 27(2): 90 - 95.

[3] 刘锐,张焕,杨帆,等. 经皮药物透入对青年复治菌阳肺结核的疗效观察[J]. 中国综合临床, 2018, 34(5): 421 - 424.

[4] 汪亚芬,王姬,谢固雅,等. 中药超声电导靶位透入联合抗结核化疗治疗颈淋巴结结核的疗效观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(4): 425 - 429.

[5] 中华医学会,中华医学会临床药学分会,中华医学会杂志社,等. 肺结核基层合理用药指南[J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19(10): 891 - 899.

[6] 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.

[7] LIU H C, ZHANG Y Y, LIU Z G, *et al.* Associations between Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype and drug resistance to four first-line drugs: a survey in China [J]. *Front Med*, 2018, 12(1): 92 - 97.

[8] 孟亚. 2HRZSL/6HRL 方案治疗复治涂阳肺结核病患者的价值研究[J]. 国际医药卫生导报, 2019, 25(23): 3836 - 3838.

[9] 张锦博,毋永峰,任郭侠,等. 经穴位超声电导入辅助化疗治疗肺结核临床研究[J]. 陕西中医, 2018, 39(1): 113 - 115.

[10] 任红伟. 抗结核药联合胸腺五肽治疗复治涂阳肺结核临床疗效观察[J]. 山西医药杂志, 2022, 51(8): 862 - 865.

[11] 刁利霞,吴宇平,邓俊亮. 胸腺五肽联合常规抗结核化疗方案在复治涂阳肺结核治疗中的应用[J]. 海南医学, 2021, 32(7): 892 - 894.

[12] 凌云涛,陶臻. 抗结核药物对肺结核合并乙型肝炎病毒感染肝损害的影响[J]. 西北药学杂志, 2018, 33(3): 399 - 401.

[13] 李东霞,李宗晏,黄丽华,等. 超声电导仪治疗急性哺乳期乳腺炎的疗效分析[J]. 新医学, 2020, 51(11): 846 - 849.

[14] 刘锐,张焕. 百合固金汤超声电导仪药物透入对复治肺结核患者血清免疫功能及炎症因子水平影响研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(5): 122 - 125.

[15] RANI J, SILLA Y, BORAH K, *et al.* Repurposing of FDA-approved drugs to target MurB and MurE enzymes in Mycobacterium tuberculosis [J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2020, 38(9): 2521 - 2532.

[16] 汪亚男. 腕踝针联合超声电导仪在癌因性疼痛管理中的应用[J]. 护士进修杂志, 2019, 34(11): 1024 - 1025.

(本文编辑:周冬梅)