

局部喷洒曲安奈德联合球囊扩张治疗良性中央气道狭窄疗效研究

周子青 苏柱泉 唐纯丽 黎晓莹 李时悦

【摘要】 目的 探讨局部喷洒曲安奈德联合球囊扩张治疗良性中央气道狭窄的疗效。**方法** 收集 27 例良性中央气道狭窄患者的临床资料, 选取球囊扩张联合曲安奈德局部喷洒的 12 例作为喷洒组, 另选择单纯使用球囊扩张治疗的 15 例作为对照组, 比较 2 组近期及远期疗效的差异。**结果** 治疗后, 喷洒组和对照组患者狭窄部位的管径均比治疗前增加 (P 均 < 0.01); 狭窄分级中位数均从治疗前 5 级降到治疗后的 3 级, 改良呼吸困难指数 (mMRC) 评分均比治疗前改善 (P 均 < 0.01)。完成首次治疗后, 2 组间狭窄部位管径和 mMRC 评分比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05); 治疗后 3 个月内, 2 组发生再狭窄需再次介入治疗时间间隔及再治疗率比较差异亦无统计学意义 (P 均 > 0.05)。在初次治疗后第 3 ~ 12 个月, 喷洒组 12 例患者中有 7 例患者气道情况稳定, 未出现再狭窄, 总治疗间隔长于对照组 ($P < 0.01$)。对照组 15 例患者均出现再狭窄并需接受多次治疗。喷洒组再狭窄治疗次数少于对照组, 再治疗率也低于对照组 (P 均 < 0.01)。**结论** 曲安奈德局部喷洒联合球囊扩张治疗良性气道狭窄具有良好的远期疗效, 局部喷洒曲安奈德可作为良性气道狭窄的常规治疗和预防治疗后再狭窄的方法之一。

【关键词】 良性气道狭窄; 曲安奈德; 喷洒; 球囊扩张

Clinical efficacy of topical spray of triamcinolone acetonide combined with balloon dilation for treatment of benign central airway stenosis Zhou Ziqing, Su Zhuquan, Tang Chunli, Li Xiaoying, Li Shiyue.

Department of Respiratory Medicine, State Key Laboratory of Respiratory Disease, National Clinical Research Center for Respiratory Disease, Guangzhou Institute of Respiratory Disease, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China

Corresponding author, Li Shiyue

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical efficacy of local spray of triamcinolone acetonide (TA) combined with balloon dilation for the treatment of benign central airway stenosis. **Methods** Clinical data of 27 patients with benign central airway stenosis were collected. In the spray group, 12 patients were treated by balloon dilation combined with local spray of TA, and 15 patients received balloon dilation alone in the control group. The short- and long-term clinical efficacy was statistically compared between two groups. **Results** After corresponding treatment, the tracheal diameter was significantly enlarged in both groups (both $P < 0.01$), the median grade of benign central airway stenosis was decreased from grade V to grade III, and the score of the Modified Medical Research Council (mMRC) Dyspnea Scale was significantly improved in two groups (both $P < 0.01$). After the first cycle of treatment, the tracheal diameter and mMRC score did not significantly differ between two groups (both $P > 0.05$). During 3-month after the first therapy, the time interval and rate of re-stenosis treatment did not significantly differ. At 3 to 12 months after the first cycle of treatment, 7 among 12 patients in the spray group had stable airway condition without the incidence of re-stenosis and the overall time interval of re-stenosis treatment was significantly longer compared with that in the control group ($P < 0.01$). In the control group, 15 patients all presented with re-stenosis and required repeated treatment. In the spray group, the frequency and rate of re-stenosis treatment were significantly lower than those in the control group (both $P < 0.01$). **Conclusions** Combined therapy local spray of TA and balloon dilation yields high

long-term clinical efficacy for benign central airway stenosis. Topical spray of TA can be a conventional therapy of benign central airway stenosis, and prevent the incidence of re-stenosis after treatment.

【Key words】 Benign tracheal stenosis; Triamcinolone acetonide; Spray; Balloon dilation

良性中央气道狭窄是指发生在中央气道、由良性病变所致的狭窄,最常见的病因是支气管结核、气管插管和气管切开。随着气道介入技术的发展,呼吸介入已成为治疗各种类型气道狭窄的主要手段(如局部瘢痕组织切除、球囊扩张、冷冻治疗及气管支架置入术等)。虽然上述方法近期疗效良好,但随着时间的延长,往往出现治疗后再狭窄,导致疗效不佳,成为临床治疗良性气道狭窄的棘手问题。曲安奈德是人工合成的糖皮质激素(激素),具有强效抗炎作用,能抑制纤维母细胞的增殖,从而抑制肉芽组织及瘢痕形成^[1]。曲安奈德气管内局部给药途径可分为注射和喷洒。本研究通过回顾局部喷洒曲安奈德联合球囊扩张治疗良性中央气道狭窄的病例,探讨其疗效。

对象与方法

一、研究对象

收集 2012 年 1 月至 2015 年 1 月我科收治的良性中央气道狭窄病例的临床资料,将使用球囊扩张联合曲安奈德局部喷洒的 12 例患者纳入喷洒组;选取同期在我科单纯使用球囊扩张治疗的 15 例患者纳入对照组。2 组患者的气道狭窄长度均超过 2 cm。本研究选取的病例主要为气管插管后、切开后以及气管支气管结核导致的气道狭窄,所有病例均仅接受单一治疗方式。排除同时接受除球囊扩张或曲安奈德喷洒外的其他治疗方案者或非良性狭窄者。本研究设计经过详细论证,于我院伦理委员会备案并审批通过,所有信息的收集均在患者充分知情同意后进行。

二、诊断标准

良性中央气道狭窄指发生于中央气道(气管、双侧主支气管及右中间支气管)、由良性病变所致的狭窄^[2]。

三、方法

1. 术前准备

术前常规进行血常规、肝肾功能、凝血功能、心电图等检查,并行胸部 CT 及支气管镜检查,明确气道内狭窄的部位、长度及与其周围组织的关系。

2. 麻醉方法

包括:①局部麻醉,术前应用 2% 利多卡因 3

~5 ml 雾化吸入,支气管镜进入后,使用支气管镜滴入 2% 利多卡因 6~10 ml 分别麻醉声门和支气管;②静脉麻醉,患者常规根据体质量、年龄和一般情况给予咪达唑仑 1~2 mg,舒芬太尼 3~5 μg,进行术中镇静镇痛;③全身麻醉,对于病情较重、操作风险较大的患者采取全身麻醉下插喉罩或插管操作。

3. 治疗方法

根据患者气道狭窄处管径和管腔直径选择合适大小的球囊行扩张,压力选择 3~10 ATM。先使用小的压力,逐渐增大。每次扩张持续 30~60 s,每个部位扩张 3~5 次。局部喷洒曲安奈德时,使用喷洒器伸入可弯曲支气管镜的工作通道,置于狭窄处上方,用注射器缓慢注药,使喷雾均匀散落于狭窄处表面。每次喷洒使用 1 支曲安奈德注射液(40 mg)用生理盐水配成 2 ml,全部喷洒至狭窄处。无论治疗后患者是否再次出现气道狭窄症状,均于治疗后 1 周、2 周、1 个月、3 个月、半年和 1 年返院复查。

4. 疗效评价

主要以气道直径、气道狭窄分级、改良呼吸困难指数(mMRC)、再狭窄需介入治疗时间间隔和再狭窄治疗次数评价疗效^[2]。近期疗效评价为完成治疗后气管镜下表现以及临床表现,3 个月内发生再狭窄的再次治疗间隔、平均治疗次数和再狭窄治疗率(再治疗率)。远期疗效评价为 3~12 个月再次治疗间隔、平均治疗次数和再治疗率。气道狭窄分级根据气管腔的减少面积评价:无狭窄为 0 级,小于 25% 为 1 级,26%~50% 为 2 级,51%~75% 为 3 级,76%~90% 为 4 级,91% 至完全堵塞为 5 级^[3]。mMRC 采用美国胸科协会气促评分标准评价:正常为 0 分,快步行走时出现气促为 1 分,平常速度行走时出现气促为 2 分,平常速度步行时因出现气促而停止步行为 3 分,轻微活动时出现气促为 4 分^[4]。

四、统计学处理

采用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析。将所有定量资料进行 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验。正态分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内治疗前后比较采用配对 *t* 检验,组间比较采用独立样本 *t* 检验;非正

态分布数据以中位数(四分位数间距)表示,采用秩和检验;分类变量的比较使用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、喷洒组与对照组良性中央气道狭窄患者的基线资料比较

2 组患者的性别构成、年龄、气道狭窄程度、mMRC 评分、病因构成比较差异均无统计学意义(P 均 >0.05),见表 1。

二、喷洒组与对照组良性中央气道狭窄患者的近期疗效比较

治疗后,喷洒组和对照组患者狭窄部位的管径分别从治疗前(4.62 ± 2.50)mm 和(4.50 ± 1.69)

mm 增加到扩张后的(8.87 ± 1.80)mm 和(8.50 ± 2.26)mm,2 组治疗后狭窄部位的管径均比治疗前增加(t 分别为 4.779、5.490, P 均 <0.001);狭窄分级中位数均从治疗前 5 级降到治疗后的 3 级,临床症状均明显缓解。mMRC 评分从治疗前的(1.75 ± 1.58)分和(2.00 ± 0.92)分降低至治疗后的(0.37 ± 0.32)分和(0.38 ± 0.32)分,2 组治疗后 mMRC 评分均比治疗前改善(t 分别为 3.874、5.937, P 均 <0.001)。完成首次治疗后,2 组间狭窄部位管径和 mMRC 评分比较差异均无统计学意义(P 均 >0.05);治疗后 3 个月内,2 组发生再狭窄需再次介入治疗时间间隔比较差异亦无统计学意义(P 均 >0.05),见表 2。

表 1 2 组良性中央气道狭窄患者的基线资料比较

项 目	喷洒组 (12 例)	对照组 (15 例)	$t/Z/\chi^2$ 值	P 值
性别 (例,男/女)	5/7	8/7	-	0.704
年龄 (岁)	39.8 ± 14.7	32.8 ± 10.0	1.474	0.153
狭窄直径 (mm) ^a	4.62 ± 2.50	4.50 ± 1.69	0.149	0.883
狭窄长度 (cm) ^a	2.40 ± 0.52	2.52 ± 0.68	0.504	0.619
中位狭窄分级	5 (1)	5 (1)	-	-
mMRC (分) ^a	2.00 ± 1.36	2.00 ± 0.89	0.001	0.999
病因构成 (例)			0.608	0.738
插管后狭窄	5	7		
切开后狭窄	4	6		
结核狭窄	3	2		

注:^a 治疗前指标

表 2 2 组良性中央气道狭窄患者的近期疗效比较

组 别	例数	治疗后			初次治疗后 3 个月内		
		狭窄处直径 (mm)	中位狭窄 分级	mMRC (分)	再次治疗间隔 (d)	治疗次数 (次/人)	再治疗 [例(%)]
喷洒组	12	8.87 ± 1.80	3	0.37 ± 0.32	8 (8)	3 (5)	12 (100)
对照组	15	8.50 ± 2.26	3	0.38 ± 0.32	7 (7)	5 (4)	15 (100)
t/Z 值		0.461	-	0.081	1.066	1.641	-
P 值		0.648	-	0.936	0.278	0.101	-

三、喷洒组与对照组良性中央气道狭窄患者的远期疗效评价

在初次治疗后第 3~12 个月,喷洒组 12 例患者中有 7 例患者气道情况稳定,未出现再狭窄,总治疗间隔长于对照组($P < 0.01$)。喷洒组出现再

狭窄的患者中大多经过 1~2 次治疗后可稳定,仅 1 例患者接受了 4 次治疗,为插管后狭窄患者。对照组 15 例患者均出现再狭窄并需接受多次治疗。喷洒组再狭窄治疗次数少于对照组、再治疗率也低于对照组(P 均 <0.05),见表 3。

表 3 2 组良性中央气道狭窄患者的远期疗效比较

组 别	例数	初次治疗后 3~12 个月		再治疗 [例 (%)]
		再次治疗间隔 (d)	治疗次数 (次/人)	
喷洒组	12	180 (204)	1 (1)	5 (42)
对照组	15	30 (37)	9 (11)	15 (100)
Z 值		4.503	5.562	-
P 值		<0.001	<0.001	0.010 ^a

注:^aFisher 确切概率法

讨 论

良性气道狭窄的病因构成复杂,病变以良性肉芽增生和瘢痕形成最为常见。随着医疗水平提高,重症良性气道狭窄患者经治疗后的生存期明显延长,但近年良性气管狭窄有增多的趋势^[5-7]。对于良性中央气道狭窄,使用球囊扩张介入治疗,短期可达到良好的效果,近期成功率高。有学者认为,超过 50% 的良性气道狭窄患者可单用球囊扩张恢复气道直径^[8]。但是随着局部受损组织不断修复、增生以及瘢痕形成,可发生治疗后再狭窄。有文献报道,介入治疗后的再狭窄率可高达 40%~70%,这是困扰呼吸介入技术治疗良性气道狭窄的难题^[9]。

良性瘢痕性气道狭窄的病理特点与皮肤的增生性瘢痕极为相似^[10]。良性气道狭窄经介入治疗后,喷洒或局部注射激素类药物能使药物分布在狭窄瘢痕组织周围,发挥激素类药物强而持久的抗炎作用,从而有效抑制白细胞和巨噬细胞移行至血管外,对抗局部炎症等不良反应;同时激素能明显减少多种炎症因子的产生,抑制成纤维细胞的有丝分裂和 DNA 合成,从而抑制瘢痕组织内的成纤维细胞增生、减少胶原合成,使瘢痕组织逐渐萎缩^[11]。笔者团队前期研究发现,局部注射曲安奈德联合常规呼吸介入方法能明显抑制胶原的形成和预防气道再狭窄的发生。可明显延长难治性良性中央气道狭窄发生再狭窄的时间间隔,治疗前后局部注射曲安奈德比较,再狭窄需介入治疗间隔时间由术前的(11±5)d 增加到术后 6 个月的(99±56)d,疗效明显优于对照组,且安全性较高^[2]。本研究在此基础上比较曲安奈德局部喷洒的疗效,为良性中央气道狭窄局部使用激素的用法提供依据。

本研究入选的病例均经既往病史、临床症状、支气管镜和组织病理学确诊为良性中央气道狭窄。病因构成主要包括气管插管后气管狭窄、气管切开

后气管狭窄和气管支气管内膜结核导致的狭窄。2 组患者首次治疗后的临床症状、气促评分和狭窄直径均得到明显改善,且近期疗效相似。但在远期疗效的对比中,喷洒组稳定期较对照组延长。结果表明,对照组和喷洒组在狭窄的治疗中,球囊扩张的近期疗效良好,但在远期疗效上,喷洒组再狭窄发生率低于对照组,再次治疗间隔长于对照组。单纯用球囊扩张治疗气道狭窄长期疗效欠佳的主要原因是发生治疗后再狭窄,对照组 15 例患者的再狭窄治疗间隔 30(37)d,远低于喷洒组的 180(204)d。在治疗后 3~12 个月时,对照组所有病例均发生再狭窄,而喷洒组通过局部喷洒曲安奈德,58% 的病例气道情况稳定,未出现再狭窄,原因可能是曲安奈德喷洒均匀散布在黏膜上,起到了强效抗炎作用,抑制成纤维细胞的增殖,从而抑制了气管壁肉芽增生和瘢痕形成。

在实际操作中,临床对于气道狭窄段狭窄长度 <2 cm 的病例,常使用一般介入方法联合曲安奈德局部注射。注射方法为:用单孔注射针经可弯曲支气管镜在瘢痕或肉芽组织插入 1~2 mm,每点 0.1~0.2 ml,多点均匀注射^[2]。这种方法的优点是注射部位深达黏膜下层或肌层,药物易在狭窄组织内停留。缺点是注射深度不易控制,给药不均匀,瘢痕组织较硬时,药物难以注入^[1]。对于狭窄长度较长或复杂气管狭窄,如选择注射的方法,则注射点需要均匀分布在整个狭窄段全程,不易操作。对于这种情况,我们使用局部喷洒的方法,将喷洒器经支气管镜送到狭窄处较高的一端,每次喷洒曲安奈德 40 mg,喷洒器设计成特殊的喷头,使曲安奈德均匀地散落在狭窄段全程。由于气管黏膜的吸收性较好,散落在黏膜表面的曲安奈德会被均匀吸收,且药物剂量较易控制。结果表明,喷洒组长期疗效优于对照组,同时证实了曲安奈德局部喷洒疗效确切。

曲安奈德的局部应用,应在损伤愈合的急性期

(2~3 d 内)进行^[13]。这个阶段成纤维细胞开始合成细胞外基质,此时应用曲安奈德效果明显。球囊扩张处理狭窄局部后,局部组织会发生一定程度的损伤和炎症。故应在球囊扩张后即给予曲安奈德局部应用。此外,由于气管黏膜对液体的吸收性好,常规介入治疗方法(如电刀、氩气刀、激光、冷冻及支架置入等)治疗后,联合使用曲安奈德局部喷洒治疗,也可取得较好的疗效。

综上所述,球囊扩张联合曲安奈德局部喷洒治疗良性气道狭窄具有良好的疗效。对比单纯用球囊扩张治疗良性气道狭窄,增加曲安奈德局部喷洒可延迟再狭窄发生的时间,提高治愈率。局部治疗联合喷洒曲安奈德的方法尤其适用于狭窄长度较长以及复杂狭窄,而且操作简易、安全,对治疗良性气道狭窄具有良好的近期和远期疗效。因此,局部喷洒曲安奈德可作为良性气道狭窄常规治疗和预防治疗后再狭窄的手段之一。

参 考 文 献

- [1] Freitag L, Ernst A, Unger M, Kovitz K, Marquette CH. A proposed classification system of central airway stenosis. *Eur Respir J*, 2007, 30 (1): 7-12.
- [2] 陈榆, 伍惠仪, 李时悦. 局部注射曲安奈德结合常规介入方法治疗难治性良性中央气道狭窄疗效及安全性的初步探讨. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35 (6): 415-418.
- [3] 苏柱泉. 良性气管狭窄的临床分析与动物模型的建立. 广州医科大学, 2013.
- [4] Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, Barnes PJ, Fabbri LM, Martinez FJ, Nishimura M, Stockley RA, Sin DD, Rodriguez-Roisin R. Global strategy for

the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187 (4): 347-365.

- [5] Rahman NA, Fruchter O, Shitrit D, Fox BD, Kramer MR. Flexible bronchoscopic management of benign tracheal stenosis: long term follow-up of 115 patients. *J Cardiothorac Surg*, 2010, 5: 2.
- [6] 李亚强, 李强, 白冲, 黄怡, 赵立军, 姚小鹏, 董宇超. 良性中央气道狭窄 386 例病因分析及腔内介入治疗的疗效评价. *中华结核和呼吸杂志*, 2008, 31 (5): 364-368.
- [7] Zias N, Chroneou A, Tappa MK, Gonzalez AV, Gray AW, Lamb CR, Riker DR, Beamis JF Jr. Post tracheostomy and post intubation tracheal stenosis: report of 31 cases and review of the literature. *BMC Pulm Med*, 2008, 28: 18.
- [8] Chhajed PN, Malouf MA, Glanville AR. Bronchoscopic dilatation in the management of benign (non-transplant) tracheobronchial stenosis. *Intern Med J*, 2001, 31 (9): 512-516.
- [9] Smith ME, Elstad M. Mitomycin C and the endoscopic treatment of laryngotracheal stenosis: are two applications better than one? *Laryngoscope*, 2009, 119 (2): 272-283.
- [10] 孔颖颖, 张杰. 激素治疗瘢痕性气道狭窄的机制及研究进展. *国际呼吸杂志*, 2014, 34 (10): 792-795.
- [11] 彭穗玮, 李益中. 曲安奈德的药理作用与临床应用. *新医学*, 2001, 32 (1): 45-46.
- [12] 崔嘉, 张杰, 王娟, 徐敏, 裴迎华, 王婷, 张晨阳. 局部应用丝裂霉素 C 对良性瘢痕增生性气道狭窄抑制作用的初步研究. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35 (12): 901-906.
- [13] Campagnolo AM, Tsuji DH, Sennes LU, Imamura R, Saldiva PH. Histologic study of acute vocal fold wound healing after corticosteroid injection in a rabbit model. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2010, 119 (2): 133-139.

(收稿日期: 2016-06-12)

(本文编辑: 林燕薇)