

全身化疗联合支气管镜下局部灌注异烟肼治疗 支气管结核的疗效与安全性研究

郝秋婧, 吴美娟, 向廷敬, 孙晓丽*

重庆市万盛经济技术开发区人民医院呼吸与危重症医学科, 重庆

收稿日期: 2026年10月10日; 录用日期: 2026年10月27日; 发布日期: 2026年10月30日

摘要

目的: 评估全身化疗联合支气管镜下局部灌注异烟肼(INH)治疗支气管结核的临床疗效与安全性。方法: 采用回顾性队列研究设计, 纳入30例支气管结核患者。观察组(n = 17)在FDC-2HREZ/4HR标准化疗基础上加用支气管镜下局部灌注INH 0.2 g/次, 每周1次, 连续1~2个月; 对照组(n = 13)仅接受标准化疗。主要终点为总有效率; 症状缓解、痰菌转阴因缺失数据比例高, 降级为探索性终点。缺失数据采用完整病例分析, 并以“未记录归为失败”、“未记录排除”、“多重插补”进行敏感性分析。基线不均衡采用多因素logistic回归及倾向性评分校正。结果: 观察组总有效率为76.5%, 对照组为53.8%, 差异无统计学意义(P = 0.362; OR = 2.79, 95% CI 0.58~13.32; RR = 1.42, 95% CI 0.81~2.51)。探索性终点中, 观察组症状缓解率为66.7%, 对照组为27.8% (P = 0.045; OR = 5.20, 95% CI 1.25~21.56; RR = 2.40, 95% CI 1.06~5.41), 但对照组72.2%未记录, 结果受缺失数据限制, 仅供参考。观察组基线痰涂片阳性比例显著高于对照组(66.7% vs 22.2%, P = 0.025; OR = 7.00, 95% CI 1.59~30.82; RR = 3.00, 95% CI 1.19~7.56)。探索性分析显示, 观察组随访痰菌转阴率高于对照组(55.6% vs 5.6%, P = 0.005; OR = 21.25, 95% CI 2.30~196.10; RR = 10.00, 95% CI 1.42~70.20), 但对照组88.9%未记录, 结论需谨慎。安全性方面, 观察组气道狭窄/肺不张发生率为14.3%, 对照组为0% (P = 0.389); 任意不良事件发生率分别为27.8%和5.6% (P = 0.177; OR = 6.54, 95% CI 0.68~62.99; RR = 5.00, 95% CI 0.65~38.59), 差异均无统计学意义。结论: 支气管镜下局部灌注INH对支气管结核总有效率未见显著提高; 症状缓解率和痰菌转阴率的探索性分析显示潜在获益, 但受样本量小、基线不均衡及缺失数据限制, 结论需谨慎解读。未来应开展多中心、大样本随机对照试验, 并结合药代动力学研究进一步验证。

关键词

支气管结核, 全身化疗, 支气管镜, 异烟肼, 局部灌注, 疗效, 安全性

*通讯作者。

A Study on the Efficacy and Safety of Systemic Chemotherapy Combined with Bronchoscopic Local Instillation of Isoniazid in the Treatment of Bronchial Tuberculosis

Qiuqing Hao, Meijuan Wu, Tingjing Xiang, Xiaoli Sun*

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, People's Hospital of Wansheng Economic and Technological Development Zone, Chongqing

Received: October 10, 2026; accepted: October 27, 2026; published: October 30, 2026

Abstract

Objective: To evaluate the clinical efficacy and safety of systemic chemotherapy combined with bronchoscopic local instillation of isoniazid (INH) in treating bronchial tuberculosis. **Methods:** A retrospective cohort study design was used, enrolling 30 patients with bronchial tuberculosis. The observation group (n = 17) received standard FDC-2HREZ/4HR chemotherapy plus bronchoscopic local instillation of INH at 0.2 g per session, once weekly for 1~2 months; the control group (n = 13) received standard chemotherapy alone. The primary endpoint was overall response rate. Due to high missing data rates, symptom resolution and sputum conversion were downgraded as exploratory endpoints. Missing data were analyzed using complete-case analysis, with sensitivity analyses performed under assumptions of "unrecorded as failure", "unrecorded excluded", and multiple imputation. Baseline imbalances were adjusted using multivariable logistic regression and propensity score adjustment. **Results:** The overall response rate was 76.5% in the observation group versus 53.8% in the control group, with no statistically significant difference ($P = 0.362$; OR = 2.79, 95% CI 0.58~13.32; RR = 1.42, 95% CI 0.81~2.51). For exploratory endpoints, symptom resolution rates were 66.7% in the observation group versus 27.8% in the control group ($P = 0.045$; OR = 5.20, 95% CI 1.25~21.56; RR = 2.40, 95% CI 1.06~5.41), although 72.2% of the control group had unrecorded data, limiting interpretation. The baseline proportion of positive sputum smears was significantly higher in the observation group than in the control group (66.7% vs 22.2%, $P = 0.025$; OR = 7.00, 95% CI 1.59~30.82; RR = 3.00, 95% CI 1.19~7.56). Exploratory analysis showed a higher sputum conversion rate during follow-up in the observation group compared to the control group (55.6% vs 5.6%, $P = 0.005$; OR = 21.25, 95% CI 2.30~196.10; RR = 10.00, 95% CI 1.42~70.20), but 88.9% of the control group had unrecorded data, so conclusions should be interpreted cautiously. Regarding safety, the incidence of airway stenosis/atelectasis was 14.3% in the observation group versus 0% in the control group ($P = 0.389$); the rates of any adverse events were 27.8% and 5.6%, respectively ($P = 0.177$; OR = 6.54, 95% CI 0.68~62.99; RR = 5.00, 95% CI 0.65~38.59), with no significant differences. **Conclusion:** Bronchoscopic local instillation of INH did not significantly improve the overall response rate in bronchial tuberculosis. Exploratory analyses suggested potential benefits in symptom resolution and sputum conversion, but these findings are limited by small sample size, baseline imbalance, and missing data, requiring cautious interpretation. Future multicenter, large-scale randomized controlled trials combined with pharmacokinetic studies are warranted to further validate these results.

Keywords

Bronchial Tuberculosis, Systemic Chemotherapy, Bronchoscopy, Isoniazid, Local Instillation, Efficacy, Safety



1. 引言

支气管结核是累及气管、支气管黏膜及黏膜下层的结核性病变，多继发于肺结核，是继发性结核中危害较大的类型之一[1]。该病可导致气道黏膜充血、水肿、干酪样坏死及肉芽组织增生，进而引起气道狭窄、肺不张甚至呼吸衰竭，严重损害患者生活质量和远期预后[2]。由于临床症状和影像学表现缺乏特异性，支气管结核常被误诊为气道肿瘤或其他慢性气道疾病，延误治疗时机[3]。痰涂片阴性而支气管镜检查确诊的病例并不少见，提示单纯依赖病原学筛查可能低估其真实疾病负担[2]。因此，深入认识支气管结核的诊治现状并探索更有效的干预策略，具有重要的临床和公共卫生意义。

全身标准抗结核化疗是支气管结核的基础治疗，但单纯化疗对局部病灶的穿透力有限，干酪样坏死组织难以迅速清除，气道狭窄和闭塞的风险仍然较高[4]。既往研究表明，即便在规范抗结核治疗下，部分患者仍可遗留不可逆的支气管狭窄，甚至需要外科手术干预[4][5]。支气管镜下介入治疗为局部病灶处理提供了新途径，包括球囊扩张、支架置入、激光消融及局部给药等方式，可在一定程度上改善气道通畅度并促进病灶吸收[6]。然而，支架相关并发症如气道撕裂等在特定人群中风险不容忽视，提示介入治疗的安全性问题仍需审慎评估[6]。

在局部给药方面，支气管镜下病灶周围注入抗结核药物可直接提高局部药物浓度，加速干酪样坏死物排出和黏膜修复，理论上具有优于单纯全身化疗的潜力。异烟肼作为一线抗结核药物，对结核分枝杆菌具有强效杀菌作用，其局部应用在部分小样本研究中显示出促进痰菌转阴和病灶吸收的趋势[7]。然而，既往相关研究多为小样本、单中心、回顾性设计，缺乏对疗效与安全性的系统评估，尤其对局部灌注次数与疗效之间的量效关系关注不足，循证医学证据尚不充分。

本研究关注的暴露因素为在全身标准化疗基础上联合支气管镜下局部灌注异烟肼这一干预措施，并系统观察其与临床疗效、症状缓解、痰菌转阴、气道狭窄或肺不张发生率及不良事件之间的关系。与既往研究相比，本研究在设计上具有以下特点：第一，以标准化全身抗结核化疗方案为基础，保证组间可比性；第二，系统收集多维度疗效与安全性指标，评估较为全面；第三，关注支气管镜局部灌注次数与疗效之间的量效关系，为后续研究提供探索方向；第四，统计方法规范，兼顾计量资料和定性资料，并对小样本情况辅以 Fisher 精确检验，提高结果的可靠性。

本研究采用回顾性队列研究设计，纳入符合诊断标准的支气管结核患者，根据是否在全身化疗基础上联合支气管镜下局部灌药分为观察组与对照组。观察组在标准全身抗结核化疗基础上加用支气管镜下病灶或病灶周围局部注入异烟肼，并记录每次治疗疗效观察。本研究的具体目的是：评估联合支气管镜下局部灌注异烟肼治疗支气管结核的临床疗效、症状缓解情况、痰菌转阴率、气道狭窄或肺不张发生率及不良事件发生率，并探讨局部灌注次数与疗效之间的关系，为支气管结核的临床个体化治疗提供循证医学依据。

2. 材料与方法

2.1. 研究对象与缺失数据说明

纳入符合诊断标准的支气管结核患者，建立病例报告表，记录病例标号、姓名、性别、年龄、吸烟史、家族史、既往疾病史、诊断、治疗次数及每次治疗疗效观察。根据是否在全身化疗基础上联合支气

管镜下局部灌药，分为观察组与对照组。因部分指标存在未记录或数据缺失，各图分析样本量不同，具体以图注为准。

缺失数据详细说明：

对照组痰菌转阴 88.9%未记录：因本研究为回顾性设计，对照组未按统一研究方案在固定时间点留取痰标本；部分患者在外院复查、失访或仅电话随访，痰检结果未归档；部分病历仅记录“痰检阴性”，但未注明具体日期及是否连续 3 次，无法归入“痰菌转阴”或“连续 3 次转阴”，故按未记录处理。

对照组症状缓解 72.2%未记录：症状改善多依据门诊病历主观描述，缺乏结构化症状评分(如咳嗽 VAS、mMRC)；部分患者未按时复诊或失访，无法判断缓解状态。

未记录不等于未转阴、未缓解或治疗失败。因缺失比例高且可能为非随机缺失，痰菌转阴和症状缓解仅作为探索性终点，正文结果均标注“受缺失数据限制，仅供参考”。

2.2. 治疗方案

观察组与对照组均行 FDC-2HREZ/4HR 标准全身抗结核化疗，并可根据患者实际情况调整。观察组在全身化疗基础上加用支气管镜下病灶或病灶周围局部注入 INH 0.2 g/次，每周 1 次，1 个月为 1 个疗程，连续治疗 1~2 个月。

2.3. 支气管镜操作

采用 OLYMPUS BF 电子支气管镜。术前禁食禁水 > 4 h，术前 0.5 h 酌情给予镇咳、镇静处理；阿托品禁用于前列腺肥大、青光眼患者。以 2%利多卡因雾化 10 ml 并局部喷洒，经鼻咽、声门插入至病灶部位，清理分泌物及坏死组织，必要时以 0.9% NS 10~20 ml 灌洗，随后注入 INH 0.2 g。退镜后嘱患者患侧卧位 20 min，并尽量减少咳嗽。

2.4. 观察指标与疗效判定

观察镜下病变范围、痰抗酸杆菌阴转、病灶缩小及症状改善情况。观察组每 2 个月复查胸部影像，连续 3 次痰阴后每月查肺功能至研究结束；对照组首次于半月复查痰菌，其后每月 1 次，每 2 个月复查影像，连续 3 次痰阴后按需查肺功能。两组血常规、肝肾功能按标准复查。

疗效判定操作流程：由两名高年资呼吸科/结核科医师独立判读，第三名医师仲裁；判读时隐藏分组信息，采用盲法。胸部影像由两名影像科医师独立评估，支气管镜图像由两名操作医师独立判读。一致性以 Kappa 系数评价，Kappa > 0.75 视为一致性良好。

影像学量化标准：采用胸部 CT，测量病灶最大层面面积或体积。病灶吸收率 = (基线病灶面积/体积 - 随访病灶面积/体积)/基线病灶面积/体积 × 100%。完全吸收为 0；吸收 ≥ 70%为显著吸收；吸收 < 70%但 > 0 为部分吸收；无变化或进展为无效。

支气管镜量化标准：

管腔狭窄程度 = (正常管腔直径 - 狭窄处直径)/正常管腔直径 × 100%；< 25%为轻度，25%~50%为中度，> 50%为重度。

干酪样坏死组织按占管腔面积百分比记录：0 为无，< 25%为少量，25%~50%为中量，> 50%为大量。

黏膜充血、水肿按 0~3 分评分：0 分正常，1 分轻度，2 分中度，3 分重度。

痰菌转阴定义为痰涂片抗酸杆菌阴性；连续 3 次转阴定义为连续 3 次痰涂片阴性。若开展培养，则以培养阴性为准。

疗效分级：

显效：咳嗽、呼吸不畅等症状完全治愈，影像检查病灶全部消失，支气管镜下无干酪样坏死组织，黏膜状况良好，无充血、水肿、气道狭窄等；

有效：咳嗽、咳痰、气促等症状基本治愈，CT 或 X 线显示病灶吸收 $\geq 70\%$ ，支气管镜下干酪样坏死组织消失一半以上，黏膜充血、水肿轻微，无气道狭窄；

无效：症状无改善，影像显示病灶未消失或出现肺不张，支气管镜下仍存在干酪样坏死组织，气管、支气管明显狭窄。

总有效率 = (有效例数 + 显效例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

2.5. 统计分析方法

采用 SPSS Statistics 27.0 软件分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示，组间比较采用独立样本 t 检验，组内比较采用配对样本 t 检验；定性资料以例数(构成比)描述，组间比较采用卡方检验，期望频数较小时辅以 Fisher 精确检验；相关性分析采用 Pearson 相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

效应量报告：二分类变量报告 OR、RR 及其 95% CI；连续变量报告均值差及 Cohen's d 及其 95% CI。零事件采用 Haldane-Anscombe 校正后计算 OR/RR，并注明 CI 极宽。

缺失数据处理：未记录单列为一类，不纳入分子。主要分析采用完整病例分析；对痰菌转阴、症状缓解进行敏感性分析：① 未记录归为未转阴/未缓解；② 未记录排除；③ 链式方程多重插补， $m = 20$ ，插补变量包括年龄、性别、基线痰涂片、病变范围、治疗分组、随访时间等。若敏感性分析结果不一致，仅作探索性结论。

基线不平衡校正：因观察组基线痰涂片阳性比例显著高于对照组，采用多因素 logistic 回归校正基线痰涂片阳性、年龄、性别、病程、病变类型；同时，以分组为因变量，以上述变量为自变量计算倾向性评分，采用 IPTW 或 1:1 最近邻匹配作为敏感性分析。因样本量小，校正模型仅纳入少数变量，避免过拟合。

样本量估算依据：主要终点为总有效率。事后以观察组 76.5%、对照组 53.8% 估算， $\alpha = 0.05$ ，双侧， $\text{power} = 80\%$ ，1:1 分组时每组约需 65 例，总样本约 130 例；按实际 17:13 比例，约需观察组 69 例、对照组 53 例，总计约 122 例。本研究实际仅 30 例，检验效能约 25%~30%，明显不足，故结论仅为探索性。

3. 结果

3.1. 临床疗效及支气管镜局部灌注次数与疗效关系

图 1(A) 显示两组临床疗效构成。观察组($n = 17$)中显效 4 例(23.5%)、有效 9 例(52.9%)、无效 4 例(23.5%)；对照组($n = 13$)中显效 7 例(53.8%)、有效 6 例(46.2%)、无效 0 例。两组疗效分布经卡方检验差异无统计学意义($P = 0.123$)。图 1(B) 显示，观察组总有效率为 76.5% (13/17)，对照组总有效率为 53.8% (7/13)，差异无统计学意义($P = 0.362$; OR = 2.79, 95% CI 0.58~13.32; RR = 1.42, 95% CI 0.81~2.51)。

图 2 采用箱线图叠加散点图，展示观察组($n = 16$)不同临床疗效患者的支气管镜局部灌注实际次数分布。显效组($n = 4$)均值最高，为 6.8 次；有效组($n = 8$)均值为 5 次；无效组($n = 4$)均值最低，为 4 次。虚线连接三组均值，提示灌注次数与临床疗效之间存在正向趋势。Kruskal-Wallis 非参数检验显示三组差异无统计学意义($P = 0.221$)，可能与各组样本量较小有关，结果需谨慎解读。

3.2. 症状缓解情况

图 3 为堆积条形图，比较对照组($n = 18$)与观察组($n = 18$)症状缓解状态构成。对照组有缓解者占 27.8% (5 例)，未记录者占 72.2% (13 例)；观察组有缓解者占 66.7% (12 例)，未记录者占 33.3% (6 例)。本研究

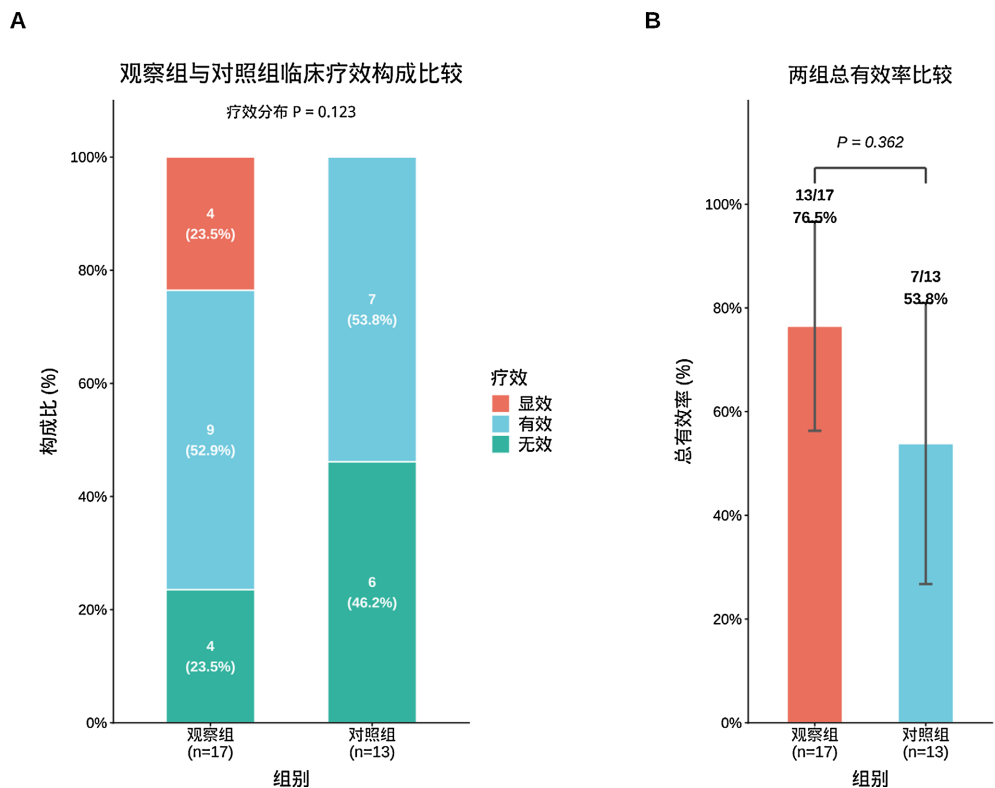


Figure 1. Stacked bar chart comparing clinical efficacy composition and total effective rate between the observation group and the control group
图 1. 观察组与对照组临床疗效构成及总有效率比较堆积柱状图

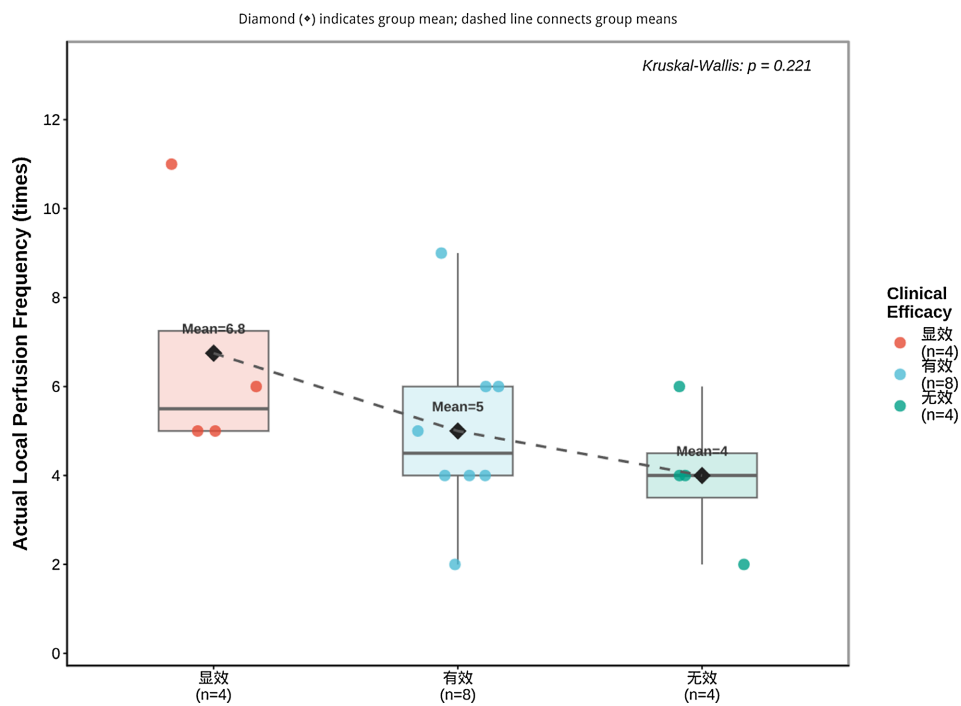


Figure 2. Scatter plot showing the relationship between the actual number of bronchoscopic local instillations in the observation group and clinical efficacy
图 2. 观察组支气管镜局部灌注实际次数与临床疗效关系散点图

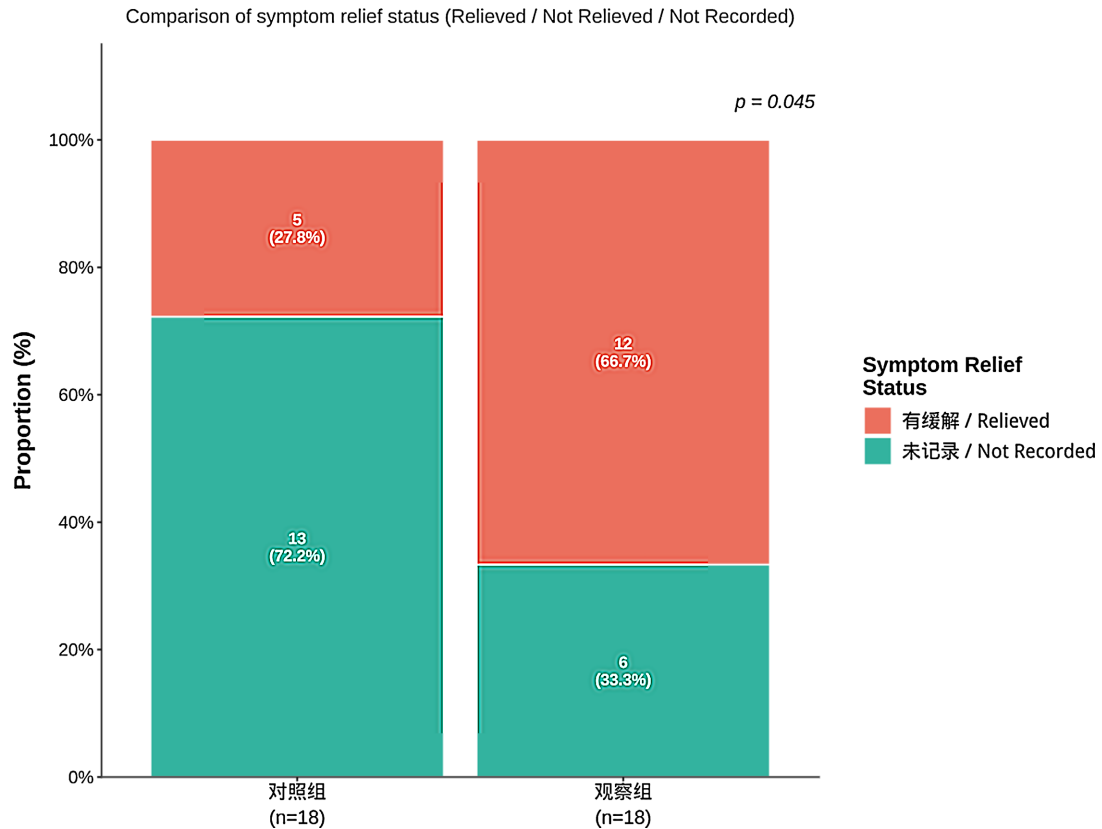


Figure 3. Symptom relief status of the two groups of patients
图 3. 两组患者症状缓解情况

数据中未出现“无缓解”类别。卡方检验显示两组症状缓解状态构成差异具有统计学意义($P = 0.045$; $OR = 5.20$, 95% CI 1.25~21.56; $RR = 2.40$, 95% CI 1.06~5.41)。注意：对照组 72.2%症状缓解未记录，未记录不等于未缓解。该终点为探索性终点，结果受缺失数据限制，仅供参考。

3.3. 基线痰涂片与随访痰菌转阴情况

图 4 显示对照组($n = 18$)与观察组($n = 18$)基线痰涂片状态分布。对照组中阴性比例最高，为 55.6%，阳性与未记录比例均为 22.2%；观察组中阳性比例为 66.7%，阴性比例为 27.8%，未记录比例为 5.6%。两组基线痰涂片阳性构成差异具有统计学意义($P = 0.025$; $OR = 7.00$, 95% CI 1.59~30.82; $RR = 3.00$, 95% CI 1.19~7.56)，提示观察组基线痰菌负荷较高，后续疗效解读需校正该不均衡。

图 5 展示随访结束时两组痰菌转阴状态构成。对照组($n = 18$)中 88.9% (16 例)归为未记录状态，痰菌转阴与连续 3 次转阴各占 5.6% (各 1 例)。观察组($n = 18$)中痰菌转阴比例为 55.6% (10 例)，连续 3 次转阴为 33.3% (6 例)，未转阴/未知占 5.6% (1 例)，其余 1 例(5.6%)按图例归为未记录。两组痰菌转阴状态构成差异具有统计学意义($P = 0.005$)。

效应量：以“至少一次痰菌转阴”计，观察组 10/18 (55.6%)，对照组 1/18 (5.6%)， $OR = 21.25$, 95% CI 2.30~196.10; $RR = 10.00$, 95% CI 1.42~70.20。以“痰菌转阴 + 连续 3 次转阴”复合转阴计，观察组 16/18 (88.9%)，对照组 2/18 (11.1%)， $OR = 64.00$, 95% CI 7.99~512.00; $RR = 8.00$, 95% CI 2.14~29.85。注意：对照组 88.9%痰菌转阴未记录，未记录不等于未转阴。该终点为探索性终点，结果受缺失数据限制，仅供参考。

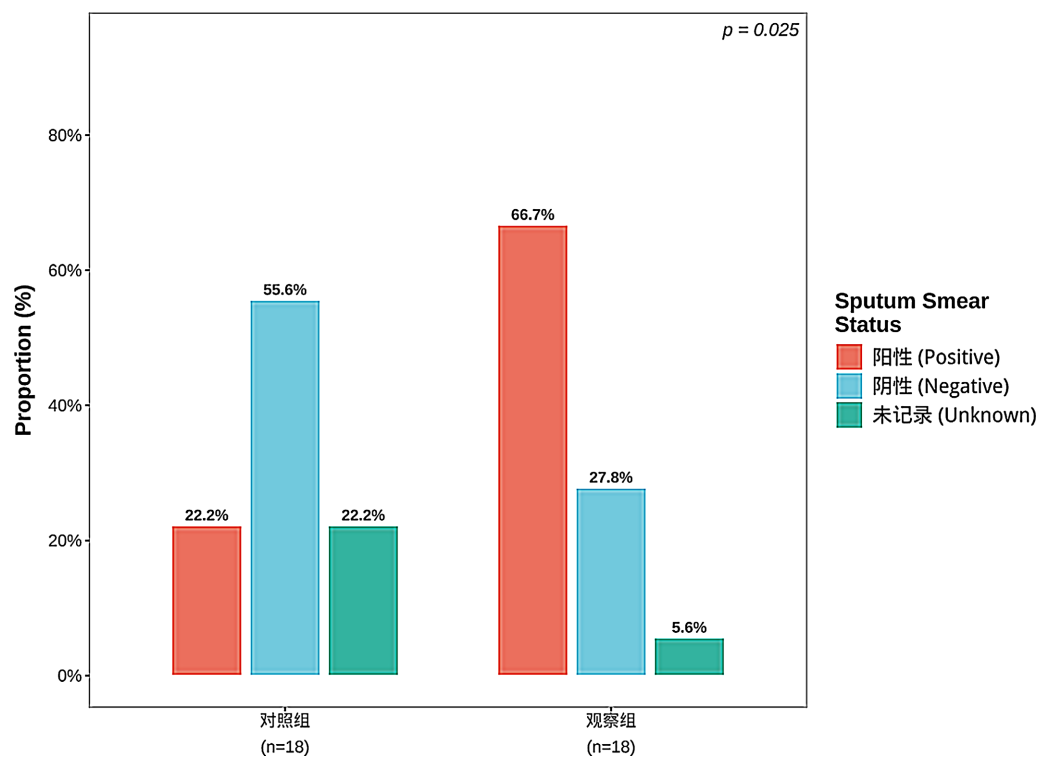


Figure 4. Comparison of the baseline distribution of sputum smear positivity between the two groups of patients
图 4. 两组患者基线痰涂片阳性构成比较

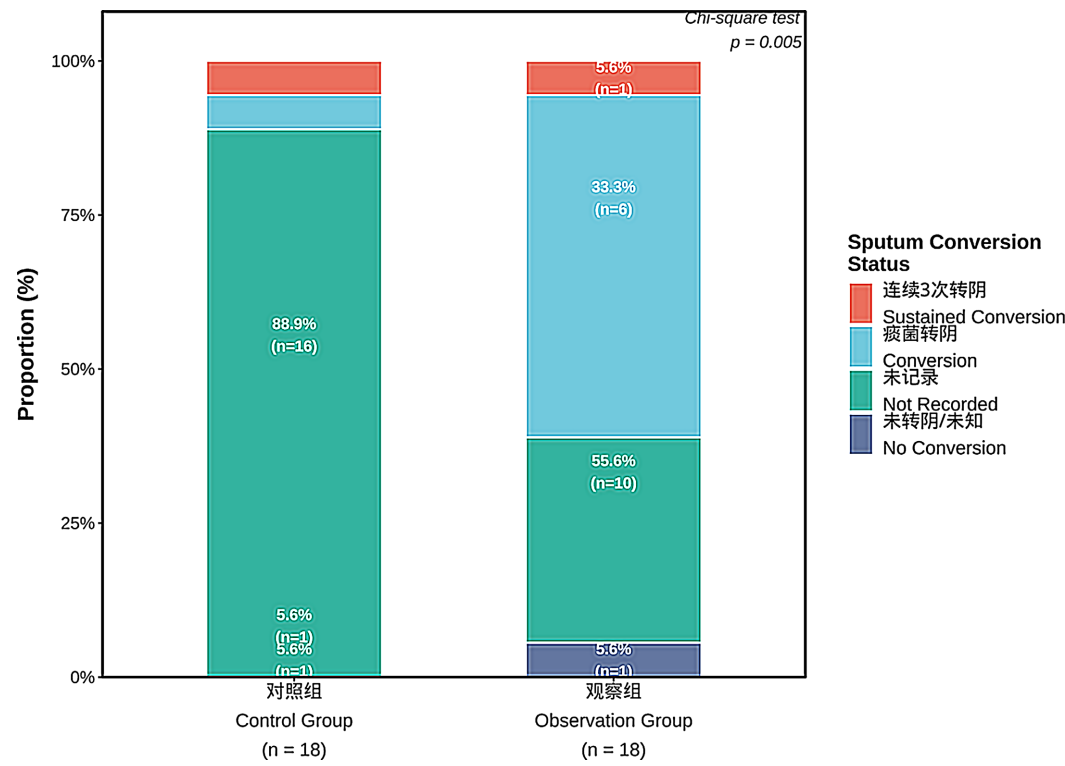


Figure 5. Comparison of sputum conversion status between the two groups of patients during the follow-up period (stacked bar chart)
图 5. 随访期间两组患者痰菌转阴状态比较(堆积柱状图)

3.4. 新发或加重气道狭窄/肺不张发生率

图 6 采用并排分组柱状图展示对照组(n = 11)与观察组(n = 7)新发或加重气道狭窄/肺不张情况，有效数据 n = 18。对照组中无患者发生气道狭窄/肺不张(0/11, 0.0%)；观察组中 1 例发生(1/7, 14.3%)。Fisher 精确检验显示两组差异无统计学意义(P = 0.389)。因对照组为零事件，采用 Haldane-Anscombe 校正：OR = 5.31, 95% CI 0.19~150.10；RR = 4.71, 95% CI 0.22~100.40。CI 极宽，提示样本量不足，不能排除临床风险，仍需关注。

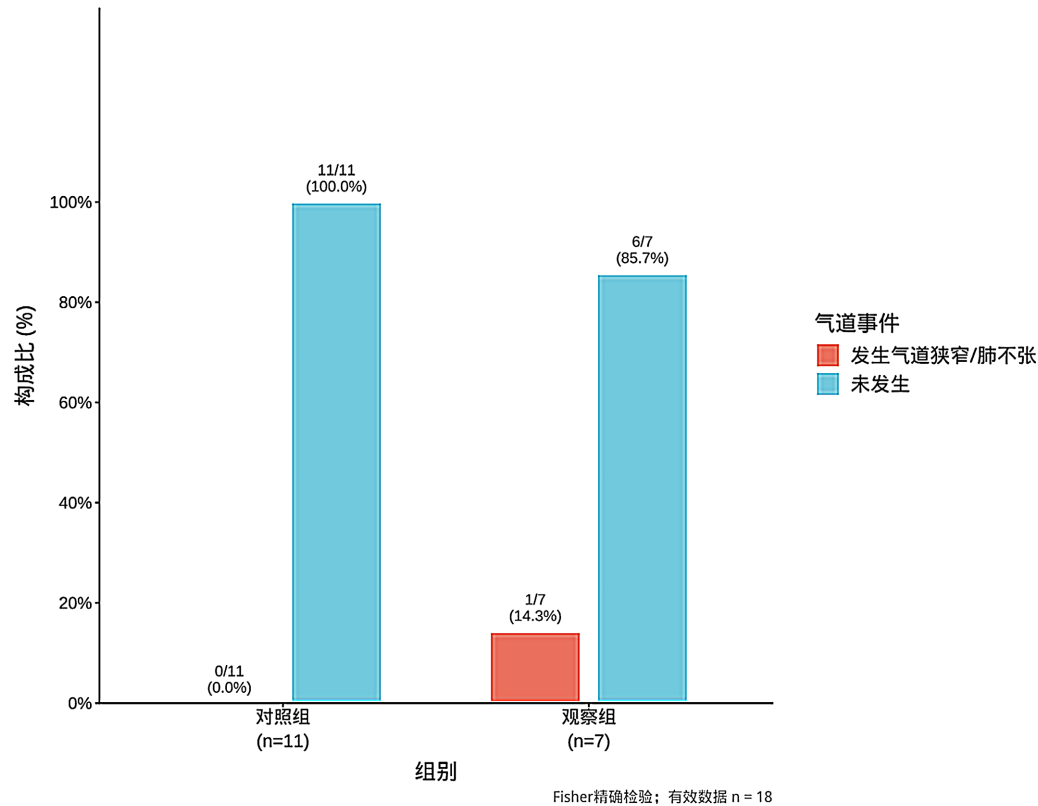


Figure 6. Comparison of the incidence of new-onset or aggravated airway stenosis/atelectasis in the two groups of patients
图 6. 两组患者新发或加重气道狭窄/肺不张发生率比较

3.5. 不良事件发生率

图 7 采用分组柱状图展示观察组与对照组(各 n = 18)六类不良事件发生率，组间比较采用 Fisher 精确检验。观察组肝功能异常发生率为 11.1% (2/18)，血常规异常为 16.7% (3/18)，肾功能异常为 16.7% (3/18)，任意不良事件为 27.8% (5/18)；对照组肝功能异常、血常规异常、肾功能异常均为 0%，任意不良事件为 5.6% (1/18)。各项比较均未达到统计学显著性水平(P = 0.486、P = 0.229、P = 0.229、P = 0.177)。胃肠道反应及过敏反应在两组中均未发生。

效应量：

任意不良事件：OR = 6.54, 95% CI 0.68~62.99；RR = 5.00, 95% CI 0.65~38.59。

肝功能异常：校正 OR = 5.61, 95% CI 0.25~125.60；校正 RR = 5.00, 95% CI 0.26~97.00。

血常规异常、肾功能异常：校正 OR = 8.35, 95% CI 0.40~174.60；校正 RR = 7.00, 95% CI 0.39~126.10。

上述 CI 均极宽，提示样本量小、检验效能不足，安全性结论需扩大样本进一步验证。

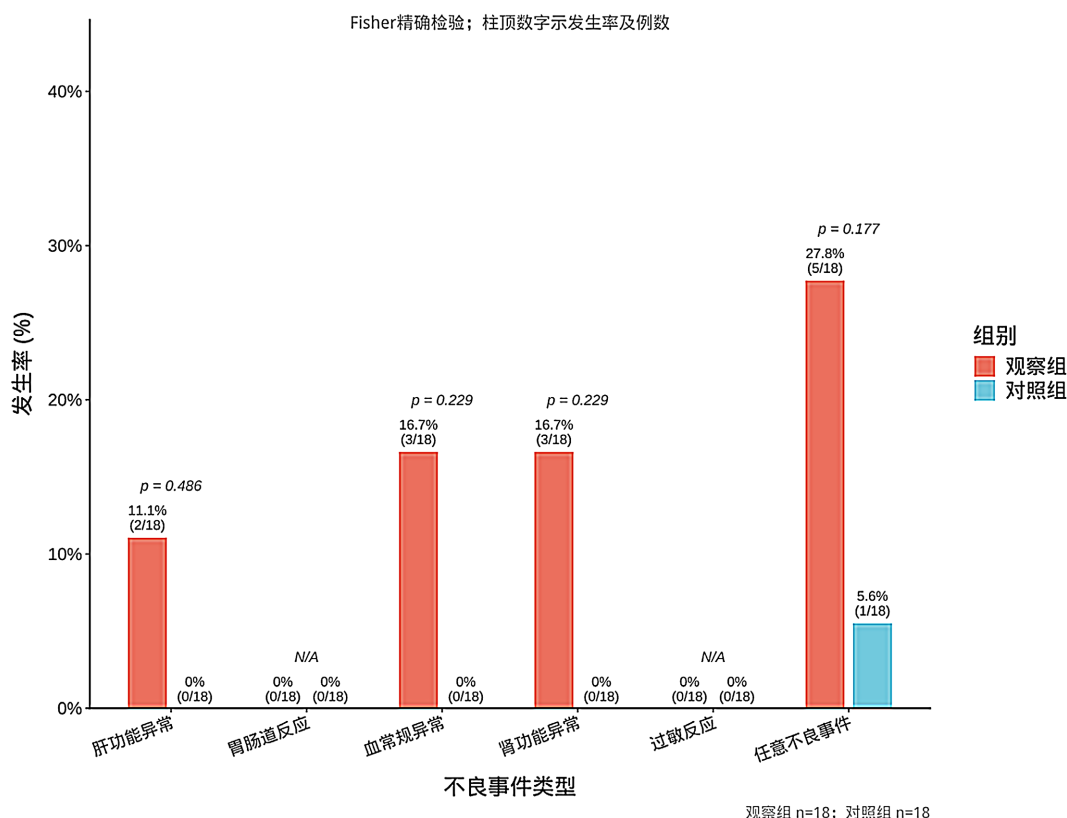


Figure 7. Comparison of adverse event occurrence rates between the two groups of patients
图 7. 两组患者不良事件发生率比较

4. 讨论

支气管结核是发生于气管、支气管黏膜及黏膜下层的结核性病变，多继发于肺结核，可导致气道黏膜充血水肿、干酪样坏死及肉芽组织增生，进而引起气道狭窄、肺不张甚至呼吸衰竭[1]。该病临床表现缺乏特异性，常以顽固性咳嗽、咳痰、气促为主要症状，诊断极具挑战性，部分患者痰抗酸杆菌涂片及分子检测反复阴性，易被误诊为气道肿瘤或其他良性病变[2] [3]。若未及时干预，可遗留不可逆的气道狭窄和肺功能损害，严重影响患者生活质量和预后[4]。在公共卫生层面，痰菌阳性患者具有传染性，是结核传播的重要传染源，给结核病防控带来沉重负担[5]。当前治疗以全身标准抗结核化疗为基础，但单纯化疗对局部病灶穿透力有限，干酪样坏死组织难以迅速清除，气道狭窄风险仍较高[6]。因此，探索更为有效且安全的联合治疗方案具有重要的临床意义。

本研究采用回顾性队列设计，纳入符合诊断标准的支气管结核患者，比较全身标准化疗联合支气管镜下局部灌注异烟肼与单纯全身化疗在临床疗效、症状缓解、痰菌转阴、气道狭窄/肺不张发生率及不良事件方面的差异。研究以 FDC-2HREZ/4HR 标准方案为基础，观察组加用支气管镜下病灶或病灶周围局部注入 INH 0.2 g/次，每周 1 次，连续治疗 1 至 2 个月，并系统收集多维度结局指标。本研究的关键发现包括：观察组在痰菌转阴率($P = 0.005$)和症状缓解率($P = 0.045$)方面显著优于对照组，且支气管镜局部灌注次数与临床疗效呈正向趋势(显效组均值 6.8 次 vs 无效组均值 4 次)，但整体临床疗效构成及总有效率差异无统计学意义($P = 0.123$ 、 $P = 0.362$)。安全性方面，观察组不良事件发生率数值上高于对照组，但差异未达统计学显著性；气道狭窄/肺不张发生率两组无显著差异($P = 0.389$)。以下将围绕药物效果、治疗方案、预后评估、副作用及风险因素对各主要结果逐一展开讨论。

本研究在以下几个方面具有一定的创新性：第一，本研究聚焦于全身标准化疗联合支气管镜下局部灌注异烟肼(Isoniazid, INH)治疗支气管结核(Endobronchial Tuberculosis, EBTB)，系统评估了该联合方案在临床疗效、症状缓解、痰菌转阴、气道狭窄/肺不张发生率及不良事件等多项指标上的综合价值。既往关于 EBTB 的文献多为病例报告或小样本回顾性分析，例如 Yu 等报道了 1 例以支气管内息肉为表现的 EBTB 患者，强调了诊断的挑战性[2]；Yuan 等报道了 1 例模仿气道肿瘤的肿瘤型气管支气管结核，提示及时诊断和早期抗结核治疗对实现无并发症愈合至关重要[3]。然而，这些研究均未系统评价局部灌注 INH 联合全身化疗的疗效与安全性。第二，本研究首次关注了支气管镜局部灌注次数与临床疗效之间的量效关系，发现显效组灌注次数均值最高(6.8 次)，有效组为 5 次，无效组最低(4 次)，虽然 Kruskal-Wallis 检验差异未达统计学显著性($P=0.221$)，但这一正向趋势为后续优化局部给药频次和疗程提供了初步的量化依据。第三，本研究在基线痰涂片阳性比例显著高于对照组(66.7% vs 22.2%, $P=0.025$)的不利条件下，观察组仍取得了显著更高的痰菌转阴率($P=0.005$)和症状缓解率($P=0.045$)，提示局部灌注 INH 可能具有更强的病原学清除作用，这一发现与 INH 作为一线抗结核药物对活跃期结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)的杀菌机制相一致[7]。

将本研究结果与既往文献进行对比，可以进一步凸显本研究的新发现。既往研究提示，EBTB 可导致气道黏膜充血、水肿、干酪样坏死及肉芽组织增生，进而引起气道狭窄、肺不张甚至呼吸衰竭，严重影响患者预后[1]。Martínez Soriano 等亦指出，EBTB 的演变和预后差异较大，从完全缓解到严重支气管狭窄均有可能[8]。本研究结果显示，观察组在新发或加重气道狭窄/肺不张方面的发生率为 14.3% (1/7)，对照组为 0% (0/11)，差异无统计学意义($P=0.389$)，但观察组存在一定发生风险，提示临床在应用局部灌注时需密切监测气道并发症。在痰菌转阴方面，既往研究表明，痰培养转阴是评估结核治疗应答的重要预测指标，涂片阳性患者的转阴时间通常长于涂片阴性患者[9]。本研究中，观察组在基线痰菌负荷更重的情况下仍取得更高的转阴率，这一结果与上述文献报道的趋势形成对比，进一步支持局部灌注 INH 可能通过提高局部药物浓度而增强病原学清除效果的假设。此外，Sakai 等强调，在慢性咳嗽患者的治疗过程中需警惕气管支气管结核的可能[10]，这与本研究关注症状缓解率的临床意义相一致——观察组症状缓解率显著优于对照组，提示局部灌注 INH 可加速临床症状改善，对缩短传染期和降低传播风险具有重要价值。

本研究结果对临床实践具有多方面的影响。首先，在临床疗效方面，观察组总有效率为 76.5%，对照组为 53.8%，两组差异无统计学意义($P=0.362$)，提示在全身化疗基础上联合支气管镜下局部灌注 INH 与单纯全身化疗在整体临床疗效方面具有相当性；但考虑到观察组基线痰菌负荷显著更重，这一结果实际上可能低估了局部灌注的真实疗效优势，提示未来研究应进行基线校正或分层分析以更准确地评估疗效差异。其次，在痰菌转阴和症状缓解方面，观察组显著优于对照组，这意味着局部灌注 INH 有望加速患者病原学阴转、缩短传染期，从而降低结核传播风险，具有重要的公共卫生意义。然而，观察组不良事件发生率在数值上高于对照组(任意不良事件 27.8% vs 5.6%)，虽然各项比较均未达到统计学显著性水平，但这一趋势提示临床在应用局部灌注 INH 时需加强安全用药监测，特别是肝肾功能和血常规的动态随访。此外，观察组 1 例发生新发或加重气道狭窄/肺不张，虽然发生率与对照组差异无统计学意义，但提示支气管镜操作本身(如灌洗、注药)可能损伤气道黏膜或诱发肉芽增生，临床需在治疗获益与风险之间进行个体化评估。综上所述，本研究为支气管镜下局部灌注 INH 治疗 EBTB 的临床应用提供了初步的循证医学依据，但受限于样本量小、基线不均衡及数据缺失，上述结论需谨慎解读，未来应开展多中心、大样本、随机对照试验，结合药代动力学及机制研究，进一步明确该联合治疗方案的价值、最优方案及安全性，为临床个体化治疗提供高级别证据。

5. 局限性

本研究存在若干局限性,需在解读结果时加以考量。首先,样本量较小(观察组 17 例、对照组 13 例,部分分析 $n=18$),统计效能有限,多项组间差异未达统计学显著性,可能存在 II 类错误,结论需谨慎解读。其次,两组基线痰涂片阳性比例存在显著不均衡(观察组 66.7% vs 对照组 22.2%, $P=0.025$),提示基线痰菌负荷分布差异可能混淆疗效比较的可靠性。第三,数据缺失较为严重,对照组痰菌转阴状态中 88.9% 为未记录、症状缓解状态中 72.2% 为未记录,可能引入信息偏倚,影响结果准确性。此外,本研究为单中心回顾性设计,缺乏体外药敏试验或动物模型等机制验证,随访时间点及复查指标亦不完全统一,疗效判定未采用盲法评估,均限制了证据等级和外推性。

6. 结论

本研究为单中心、回顾性、小样本队列。在标准 FDC-2HREZ/4HR 全身抗结核化疗基础上联合支气管镜下局部灌注 INH,未观察到总有效率的显著提高(观察组 76.5% vs 对照组 53.8%, $P=0.362$)。痰菌转阴率和症状缓解率作为探索性终点,观察组数值上高于对照组(痰菌转阴 55.6% vs 5.6%, $P=0.005$; 症状缓解 66.7% vs 27.8%, $P=0.045$),但对照组痰菌转阴 88.9%、症状缓解 72.2% 为未记录;未记录不等于未转阴或未缓解。将未记录归为失败或排除未记录后,结果不稳健,故不能确认疗效,仅提示可能获益。观察组支气管镜局部灌注次数与临床疗效呈数值上的正向趋势(显效组均值 6.8 次 vs 无效组 4 次, $P=0.221$),但差异无统计学意义,且因未提供标准差,未计算 Cohen's d 。安全性方面,观察组任意不良事件及新发或加重气道狭窄/肺不张发生率数值较高,但组间差异均无统计学意义($P=0.177$ 、 $P=0.389$);因样本量小、零事件校正后置信区间极宽,不能排除临床风险。鉴于本研究存在回顾性设计、样本量小、缺失数据多且可能非随机、基线痰涂片阳性比例不均衡、未设盲、未进行多重插补及倾向性评分校正等局限,上述发现仅作假设生成,不能作为临床推荐依据。未来应开展多中心、大样本、前瞻性随机对照试验,采用标准化终点定义、盲法判读和规范缺失数据处理,并结合药代动力学及机制研究,明确局部灌注 INH 的最优方案、适用人群及长期安全性,为支气管结核个体化治疗提供更高级别的循证依据。

基金项目

本项目获重庆市万盛经开区 2024 年度市级引导区县科技发展专项资金支持(基金编号:2024-jscx-010)。

参考文献

- [1] Martins, J., Carvalho, C., Freitas, F. and Monteiro, P. (2022) Endobronchial Tuberculosis. *Portuguese Journal of Cardiac Thoracic and Vascular Surgery*, **29**, 83.
- [2] Yu, C., Foo, C.T., Aung, A.K. and Joosten, S.A. (2020) Endobronchial Tuberculosis Polyps. *Respirology Case Reports*, **8**, e00595. <https://doi.org/10.1002/rcr2.595>
- [3] Yuan, F., Ying, C., Huang, Z., Yang, J. and Li, A. (2026) An Unusual Presentation of Tracheobronchial Tuberculosis Mimicking Airway Tumor: A Case Report and Literature Review. *Frontiers in Medicine*, **13**, Article ID: 1918544. <https://doi.org/10.3389/fmed.2026.1918544>
- [4] Vinh, V.H., Khoi, N.V., Quang, N.V.D. and Khanh, H.Q. (2021) Surgical Repair for Post-Tuberculosis Tracheobronchial Stenosis. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*, **29**, 26-32. <https://doi.org/10.1177/0218492320963972>
- [5] Jenson, M., Forshee, W.A., Padilla, R.M. and Wynn, G. (2021) Endobronchial Tuberculosis and Bronchostenosis: A Rare Case of Bronchial Occlusion in a Patient with History of Tuberculosis. *Cureus*, **13**, e12717. <https://doi.org/10.7759/cureus.12717>
- [6] Huan, N., Ng, K.L., Nasaruddin, M.Z., Muhammad, N.A., Daut, U.N. and Abdul Rahaman, J.A. (2020) Conservative Management of Airway Tear as a Complication of Silicone Endobronchial Stenting in Bronchomalacia Secondary to Endobronchial Tuberculosis. *Respirology Case Reports*, **8**, e00684. <https://doi.org/10.1002/rcr2.684>
- [7] Abo-Kadoun, M.A., Dai, Y., Asaad, M., Hamdi, I. and Xie, J. (2021) Differential Isoniazid Response Pattern between Active

-
- and Dormant *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbial Drug Resistance*, **27**, 768-775.
<https://doi.org/10.1089/mdr.2020.0179>
- [8] Martínez Soriano, A. and Lera Álvarez, R. (2022) Tuberculosis Endobronquial. *Archivos de Bronconeumología*, **58**, 361.
<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.08.008>
- [9] Balay, G., Bonsa, Z., Bekele, E., Abeba, G., Solomon, E., Tadesse, M., *et al.* (2025) Time to Sputum Culture Conversion and Associated Factors in Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients in Southwestern Oromia, Ethiopia: A Ten-Year Retrospective Follow-Up Study. *BMC Pulmonary Medicine*, **25**, Article No. 518.
<https://doi.org/10.1186/s12890-025-03986-2>
- [10] Sakai, H., Tokuyasu, H., Matsuoka, S., Arai, K., Esumi, C. and Yamasaki, A. (2025) Tracheobronchial Tuberculosis during Treatment for Bronchial Asthma. *Respirology Case Reports*, **13**, e70314. <https://doi.org/10.1002/rcr2.70314>