

乙酰半胱氨酸雾化吸入导痰在儿童肺结核诊断中的应用效果

纪雪芹¹ 褚晏² 纪海玲¹ 李同霞¹

(青岛市胸科医院, 山东 青岛 266043 1 结核科; 2 检验科)

[摘要] 目的 分析乙酰半胱氨酸雾化吸入导痰在儿童肺结核诊断中的应用效果。方法 将青岛市胸科医院收治的疑似肺结核患儿 180 例随机分组, 对照组只开展常规痰检(主要包括浓缩集菌法、培养法和 GeneXpert 检测)寻找结核分枝杆菌, 支气管镜组开展常规留痰加支气管镜留取肺泡灌洗液寻找结核分枝杆菌, 乙酰半胱氨酸组开展常规留痰加乙酰半胱氨酸雾化吸入后留痰寻找结核分枝杆菌。计算各组患儿的痰液或肺泡灌洗液的结核分枝杆菌检出率、不良反应发生率并进行比较。结果 对照组、支气管镜组及乙酰半胱氨酸组结核分枝杆菌检出率比较差异有显著性($\chi^2=9.850, P<0.05$), 对照组与支气管镜组、乙酰半胱氨酸组比较差异有显著性($\chi^2=8.889, 6.009, P<0.05$), 支气管镜组与乙酰半胱氨酸组比较差异无显著性。对照组、支气管镜组和乙酰半胱氨酸组不良反应发生率比较差异有显著性($\chi^2=27.705, P<0.05$); 三组间两两比较差异均有显著性($\chi^2=7.685\sim 25.455, P<0.05$)。结论 乙酰半胱氨酸雾化吸入导痰可显著提高儿童肺结核的诊断率, 与加用支气管镜检查后结核分枝杆菌检出率相比无显著差异, 但可使患儿免受支气管镜检查的痛苦, 且不良反应发生率较低, 值得进一步推广使用。

[关键词] 乙酰半胱氨酸; 吸入法; 结核, 肺; 结核分枝杆菌; 诊断试验, 常规; 儿童

[中图分类号] R521; R446

[文献标志码] A

APPLICATION EFFECT OF SPUTUM INDUCTION BY ACETYLCYSTEINE AEROSOL INHALATION IN THE DIAGNOSIS OF PULMONARY TUBERCULOSIS IN CHILDREN JI Xueqin, CHU Yan, JI Hailing, LI Tongxia (Tuberculosis Department, Qingdao Chest Hospital, Qingdao 266043, China)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the application effect of aerosol inhalation of acetylcysteine in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. **Methods** A total of 180 children suspected of pulmonary tuberculosis who were admitted to Qingdao Chest Hospital were enrolled and randomly divided into control group, bronchoscopy group, and acetylcysteine group. For the control group, routine sputum examination (including concentrated smear method, culture method, and GeneXpert test) was performed to identify *Mycobacterium tuberculosis*; for the bronchoscopy group, routine sputum examination combined with collection of alveolar lavage fluid by bronchoscopy was performed to identify *Mycobacterium tuberculosis*; for the acetylcysteine group, routine sputum examination combined with collection of sputum after aerosol inhalation of acetylcysteine was performed to identify *Mycobacterium tuberculosis*. The three groups were compared in terms of the detection rate of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum or alveolar lavage fluid and the incidence rate of adverse reactions. **Results** There was a significant difference in the detection rate of *Mycobacterium tuberculosis* between the control group, the bronchoscopy group, and the acetylcysteine group ($\chi^2=9.850, P<0.05$); there was a significant difference between the control group and the bronchoscopy group and between the control group and the acetylcysteine group ($\chi^2=8.889, 6.009, P<0.05$), while there was no significant difference between the bronchoscopy group and the acetylcysteine group. There was a significant difference in the incidence rate of adverse reactions between the control group, the bronchoscopy group, and the acetylcysteine group ($\chi^2=27.705, P<0.05$), and there was also a significant difference between any two groups ($\chi^2=7.685\sim 25.455, P<0.05$). **Conclusion** Sputum induction by acetylcysteine aerosol inhalation can significantly improve the diagnostic rate of pulmonary tuberculosis in children, and there is no significant change in the detection rate of *Mycobacterium tuberculosis* after the additional use of bronchoscopy, but it can protect children from the pain caused by bronchoscopy with a relatively low incidence rate of adverse reactions. Therefore, it holds promise for further clinical application.

[KEY WORDS] Acetylcysteine; Insufflation; Tuberculosis, pulmonary; *Mycobacterium tuberculosis*; Diagnostic tests, routine; Child

结核病是严重危害儿童身心健康的重要传染性疾病之一, 儿童结核病可以致患儿营养不良和生长发育迟缓, 且儿童结核病更易发生血行播散, 并进一

步进展为结核性脑膜炎, 危及儿童生命^[1]。但目前儿童结核病诊断困难, 误诊率高, 报告率低^[2], 如何提高儿童肺结核患者的病原学检出率和诊断率, 对提高患儿的治愈率和提升患儿的生活质量具有重要的意义^[3-4]。本研究针对青岛市胸科医院收治的疑似肺结核的 6~14 岁患儿, 比较常规痰检和在常规

[收稿日期] 2023-08-23; **[修订日期]** 2023-11-12

[基金项目] 山东省医药卫生科技发展计划项目(2021030808-

83)

[通讯作者] 李同霞, Email: qdlitx@163.com

痰检基础上分别加用支气管镜导痰和乙酰半胱氨酸雾化吸入导痰三种方法对肺结核患儿病原学检出率的影响,旨在为提高儿童肺结核诊断的准确性提供可能的方法。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2019 年 4 月—2023 年 7 月在青岛市胸科医院收治的疑似肺结核的 6~14 岁患儿 180 例。纳入标准:①胸部影像学检查提示可能存在活动性肺结核;②无明确的病原学诊断。排除标准:①对乙酰半胱氨酸过敏者;②中途退出者。180 例患儿采用随机数字表法分为 3 组,每组 60 例。对照组患儿男 28 例,女 32 例,年龄(9.9 ± 3.1)岁,体质量(41.5 ± 3.7)kg,来自农村地区 29 例,城市地区 31 例;支气管镜组患儿男 31 例,女 29 例,年龄(10.4 ± 3.6)岁,体质量(39.7 ± 4.0)kg,来自农村地区 32 例,城市地区 28 例;乙酰半胱氨酸组患儿男 30 例,女 30 例,年龄(10.3 ± 3.0)岁,体质量(40.5 ± 3.8)kg,来自农村地区 34 例,城市地区 26 例。三组患儿的年龄、体质量、性别和地区来源比较差异均无显著统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 研究方法

对照组只开展常规留痰化验寻找结核分枝杆菌,从住院第 2 天开始每日均留取患儿痰液(或深部唾液)送检。如第 1 次痰液检测病原菌为阴性,共连续留痰 7 d,7 d 均未检出结核分枝杆菌定义为“未检出”,若期间痰液检测为阳性则停止留痰,定义为“检出”。支气管镜组开展常规留痰,对 23 例没有留痰标本的患儿行支气管镜肺泡灌洗术(1 次),留取肺泡灌洗液 10 mL 送检。乙酰半胱氨酸组开展常规留痰,对 21 例没有留痰液的患儿行雾化吸入乙酰半胱氨酸溶液 3 mL(海南斯达制药公司,规格 3 mL),每天 2 次,每次 15 min,直到留出痰液送检为止,最多连续使用 7 d。

1.3 观察指标及其检测方法

患儿的检查均按照《结核病实验室检验规程》进行,每份痰液或肺泡灌洗液均同时行浓缩集菌法、培养法和 GeneXpert 方法检测,其中任何一种方法检测有结核分枝杆菌即为结核分枝杆菌检测阳性。浓缩集菌法抗酸染色涂片阳性者需再经 GeneXpert 方法检测验证是否为结核分枝杆菌阳性。

记录所有患儿的痰液或肺泡灌洗液的结核分枝杆菌阳性例数,计算各组患儿病原学检出率;记录留

取痰标本期间或支气管镜术后 3 d 或雾化吸入乙酰半胱氨酸导痰期间患儿不良反应发生情况,不良反应包括恶心呕吐、咽部不适(如咽痛)、发热、咯血、皮疹等,计算各组患儿的不良反应发生率。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 23.0 软件对数据进行统计分析,计数资料以例(率)表示,三组间整体比较及组间两两比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有显著统计学意义。

2 结果

2.1 三组患儿病原学检出率比较

对照组、支气管镜组及乙酰半胱氨酸组患儿的痰液结核分枝杆菌检出率分别为 26.7%、53.3%、48.3%,三组间整体比较差异有显著性($\chi^2 = 9.850$, $P < 0.05$),其中支气管镜组、乙酰半胱氨酸组的患儿与对照组比较差异显著($\chi^2 = 8.889$ 、 6.009 , $P < 0.05$)。

2.2 三组患儿不良反应发生率比较

对照组患儿在留取痰液期间无不良反应发生;支气管镜组患儿不良反应发生率为 35.0%,其中恶心呕吐者 4 例,咽部不适者 13 例,发热者 3 例,咯血者 2 例;乙酰半胱氨酸组患儿不良反应发生率则为 13.3%,其中轻微恶心呕吐者 5 例,咽部不适者 2 例,皮疹者 1 例。三组患儿不良反应发生率比较差异有显著性($\chi^2 = 27.705$, $P < 0.05$),三组间两两比较均差异显著($\chi^2 = 7.685 \sim 25.455$, $P < 0.05$)。

3 讨论

结核病是由结核杆菌引起的慢性传染病,全身除毛发、指甲和牙齿外任何部位都可受累,但以肺部结核病最为多见^[5]。近 30 年来,由于卡介苗接种的推广及抗结核药物的广泛应用,结核病流行情况大为好转,但结核病仍为我国常见病^[6]。与成年人相比,儿童结核病缺乏典型临床表现和影像学特征,再加上婴幼儿不会排痰,即使有痰,也常吞入胃中,增加了儿童患者病原学检查的难度,致病原学检测阳性率低^[7],因此提高患儿的病原学检出率对肺结核的诊断非常重要^[8]。

传统雾化导痰是通过吸入高渗盐水(3%~7%氯化钠溶液)促进痰液从呼吸道排出^[9],但在雾化过程中部分患儿会产生大量的唾液,导致频繁呕吐唾液^[10],同时又由于所使用的高渗盐水浓度较高,做雾化时高渗盐水的吸入对气道构成非特异性刺激,

引起气道平滑肌收缩,降低通气功能,会使痰液堵塞气道,严重时导致患儿窒息的危险^[11];同时高渗盐水会引起患儿刺激性咳嗽,致患儿对导痰的配合度降低,使有效吸入量减少^[12]。对乙酰半胱氨酸属于黏液溶解剂,具有起效快、血药浓度高、毒副作用小等优势,雾化吸入后直接作用于气管^[13],分解黏液蛋白,降低痰液黏稠性,利于痰液的排出^[14];同时该药物还具有调节机体免疫功能的作用,对补体、免疫蛋白的合成均具有促进作用,对缓解炎症反应、缩短病程有益^[15-16],因此近年来乙酰半胱氨酸雾化吸入制剂常用于支气管肺炎的辅助治疗,在呼吸道疾病治疗中应用较多^[17]。

本研究中所有患儿自主或应用乙酰半胱氨酸诱导留痰前均使用生理盐水漱口,在留痰室内无菌操作下留取痰标本(或深部唾液),避免受环境影响造成假阳性。本研究对比了常规痰检和分别加用支气管镜、乙酰半胱氨酸雾化吸入导痰对肺结核患儿结核分枝杆菌检出率和肺结核诊断率的影响,结果发现乙酰半胱氨酸雾化吸入导痰和行支气管镜肺泡灌洗术与常规取痰方法相比,均可显著提高肺结核患儿结核分枝杆菌检出率,从而提高肺结核的诊断率,说明痰液标本的质量是影响结核分枝杆菌检出率的重要因素。有研究表明口腔中的唾液标本结核分枝杆菌的检出率仅为 0.6%~5.0%,故建议采取有效措施提高痰液标本的质量^[18]。本研究同时对三组患儿取痰过程中产生的不良反应进行分析,结果显示,与支气管镜肺泡灌洗术相比,雾化吸入乙酰半胱氨酸可显著降低患儿不良反应的发生率。

综上所述,乙酰半胱氨酸雾化吸入导痰在结核病患儿的痰液留取中起着重要的作用,它在提高肺结核患儿结核分枝杆菌检出率的同时,不良反应的发生并没有明显提高。本研究后续会通过增加样本量和多种观察指标,探寻能够提高患儿取痰舒适度和提高肺结核诊断率的更为科学的取痰方法。

伦理批准和知情同意:本研究所有试验过程均遵照《青岛市中心医疗集团伦理审查标准》的条例进行。受试对象或其亲属已经签署知情同意书。

作者声明:李同霞、纪雪芹参与了研究的设计;李同霞、纪雪芹、褚晏、纪海玲参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文,且均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

[1] 樊丽超,焦伟伟,吴浩宇,等. 世界卫生组织《结核病整合指南

模块 5:儿童和青少年结核病管理》解读[J]. 中国防痨杂志, 2023,45(1):6-12.

[2] 王前,王嘉,李玉红,等. 重视儿童结核病防治 关爱儿童健康[J]. 中国防痨杂志, 2023,45(1):1-5.

[3] 张春华,陈伟. 儿童结核病流行现状与经济负担研究进展[J]. 结核与肺部疾病杂志, 2022,3(5):405-409.

[4] CAMERON L H, CRUZ A T. Childhood tuberculosis[J]. Curr Opin Infect Dis, 2022,35(5):477-483.

[5] RAHLWES K C, DIAS B R S, CAMPOS P C, et al. Pathogenicity and virulence of Mycobacterium tuberculosis[J]. Virulence, 2023,14(1):2150449.

[6] BO H T, MOURE U A E, YANG Y M, et al. Mycobacterium tuberculosis-macrophage interaction: Molecular updates[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023,13:1062963.

[7] UNTERWEGER M, GÖTZINGER F, BOGYI M, et al. Childhood tuberculosis in Vienna between 2010 and 2016[J]. Wien Klin Wochenschr, 2019,131(15-16):356-361.

[8] 陈豪,申晨. 重视儿童结核病的鉴别诊断[J]. 结核与肺部疾病杂志, 2022,3(5):353-357.

[9] VÁZQUEZ-GONZÁLEZ N, BARNESTEIN-FONSECA P. Instruction on inhalation technique: What are we doing with our COPD patients? [J]. Revista Clínica Española Engl Ed, 2022,222(10):599-601.

[10] SUISSA S, DELLANIELLO S, ERNST P. Triple inhaler versus dual bronchodilator therapy in COPD: Real-world effectiveness on mortality[J]. COPD, 2022,19(1):1-9.

[11] 张文娟,张登科,邓雯婷. 高渗盐水雾化吸入联合气道廓清对肺部感染患者的临床疗效分析[J]. 深圳中西医结合杂志, 2022,32(17):71-74.

[12] 朱丽丽,张艳,张海邻,等. 不同浓度盐水雾化吸入治疗毛细支气管炎临床观察[J]. 温州医科大学学报, 2014,44(12):901-905.

[13] 牛丽梅. N-乙酰半胱氨酸对老年慢性阻塞性肺疾病患者通气功能的影响[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2020,4(15):68-69.

[14] 张焕,陈素丽,王勇,等. 雾化吸入乙酰半胱氨酸辅助治疗重症肺结核的疗效评价[J]. 现代仪器与医疗, 2019,25(5):26-28, 47.

[15] 曹若琼. N-乙酰半胱氨酸与抗结核药物协同功能的研究[D]. 保定:河北大学, 2018.

[16] VILCHÉZE C, JACOBS W R Jr. The promises and limitations of N-acetylcysteine as a potentiator of first-line and second-line tuberculosis drugs[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2021, 65(5):1703-1720.

[17] 李伟杨. 早期联用 N-乙酰半胱氨酸对肺结核纤维增殖病变的干预效果研究[J]. 当代医药论丛, 2014,12(19):238-239.

[18] 姜世闻. 采取综合措施提高肺结核患者病原学检出率[J]. 中国防痨杂志, 2019,41(5):477-479.

(本文编辑 耿波 厉建强)