

DOI: 10.12235/E20220188

文章编号: 1007-1989 (2023) 03-0024-07

论著

支气管镜冷冻治疗气管支气管结核时结核分枝杆菌生存状态及疗效的研究*

周永¹, 伍浩², 阮超¹, 蔡华峰¹, 杨翰³

(西安市胸科医院 1. 内镜中心; 2. 检验科; 3. 转化医学中心, 陕西 西安 710061)

摘要: 目的 探讨支气管镜不同冷冻频率及时长治疗气管支气管结核(TBTB)时, 结核分枝杆菌生存状态及疾病治疗情况。**方法** 收集2021年9月—2022年1月该院结核分枝杆菌菌株30株(耐多药株15株, 敏感株15株), 每株细菌分为对照组、实验组1(冷冻处理30 s)、实验组2(冷冻处理1 min)和实验组3(冷冻处理2 min)进行相应处理, 观察不同冷冻时间对结核分枝杆菌生存状态的影响。同时选择2021年9月—2022年1月确诊为菌阳TBTB患者62例作为研究对象(冷冻治疗组31例, 非冷冻治疗组31例), 观察冷冻治疗效果。**结果** 对照组与实验组1、实验组2与实验组3的秩均值分别为31.17: 29.83和29.78: 31.22, P 值分别为0.749和0.733, 结核分枝杆菌生存状态差异无统计学意义。对照组与实验组2、对照组与实验组3、实验组1与实验组2、实验组1与实验组3的秩均值分别为43.95: 17.05、43.78: 17.22、43.92: 17.08和43.75: 17.25, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。实验组2和实验组3中, 敏感株与耐多药株秩均值分别为18.53: 12.47和19.97: 11.03, P 值分别为0.042和0.003, 差异有统计学意义, 而耐多药株生长状态较敏感株更差。病灶经过冷冻治疗前后, 结核分枝杆菌活菌载量差异具有统计学意义, 秩均值分别为37.77和25.23 ($P < 0.05$)。在治疗3个月后, 冷冻治疗组有效性(包括显效83.87%与有效9.68%)高于非冷冻处理组(包括显效29.03%和有效41.94%), 两组间差异有统计学意义($\chi^2 = 18.96, P = 0.000$); 病灶有效清除率93.55%、症状缓解率96.77%及痰菌阴转率93.55%同样高于非冷冻处理组(70.97%、74.19%和70.97%), 两组间差异有统计学意义($\chi^2 = 5.42, P = 0.020$; $\chi^2 = 6.37, P = 0.012$; $\chi^2 = 5.42, P = 0.020$)。**结论** 经支气管镜下冷冻治疗TBTB有着重要作用, 其能够直接针对病灶做有效处理, 同时控制并保证足够的冷冻时间和次数, 还能够对病灶内结核分枝杆菌起到一定的抑菌和杀菌作用。

关键词: 支气管镜; 冷冻疗法; 气管支气管结核; 结核分枝杆菌

中图分类号: R521.2; R378.911

Study on the survival status and efficacy of Mycobacterium tuberculosis during bronchoscopic cryotherapy for tracheobronchial tuberculosis*

Yong Zhou¹, Hao Wu², Chao Ruan¹, Hua-feng Cai¹, Han Yang³

(1. Department of Endoscopy Center; 2. Department of Laboratory Medicine; 3. Department of Center for Translational Medicine, Xi'an Chest Hospital, Xi'an, Shaanxi 710061, China)

Abstract: Objectives To investigate the survival status and efficacy of Mycobacterium tuberculosis during bronchoscopic cryotherapy for tracheobronchial tuberculosis. **Methods** Thirty cases of Mycobacterium tuberculosis

收稿日期: 2022-04-01

* 基金项目: 西安市科技计划项目[No: 20YXYJ0001 (4)]

[通信作者] 杨翰, E-mail: xajhyanghan@163.com

strains (15 cases of multi-drug resistant strains and 15 cases of sensitive strains) were collected from September 2021 to January 2022. Each strain of bacteria was divided into control group, experimental group 1 (frozen for 30 s), experimental group 2 (frozen for 1 min) and experimental group 3 (frozen for 2 min). Then observed the effects of different freezing time on the survival state of *Mycobacterium tuberculosis*. 62 cases of confirmed bacterial positive TBTB (31 cases in the cryotherapy group and 31 cases in the non cryotherapy group) from September 2021 to January 2022 were selected as the research object to observe the effect of cryotherapy. **Results** The average rank values between the control group and the freezing treatment experimental group 1, the experimental group 2 and the experimental group 3 were 31.17:29.83 and 29.78:31.22, and the P values were 0.749 and 0.733, respectively, there was no statistically significant difference in the survival status of *Mycobacteria*. The average rank values between the control group and the experimental group 2, the control group and the experimental group 3, the experimental group 1 and the experimental group 2, the experimental group 1 and the experimental group 3 were 43.95:17.05, 43.78:17.22, 43.92:17.08 and 43.75:17.25, the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). The average rank values of the sensitive and multi-drug-resistant plants in the experimental group 2 and experimental group 3 were 18.53:12.47, 19.97:11.03, and the P values were 0.042 and 0.003, respectively, the differences were statistically significant. The growth status of the multi-drug-resistant plants was worse than that of the sensitive plants. Before and after cryotherapy, the difference in the load of *Mycobacterium tuberculosis* was also statistically significant. The average rank values were 37.77 and 25.23, and the $P < 0.05$. After 3 months of cryotherapy, the effectiveness (83.87% and 9.68%) of the cryotherapy group was higher than that of the non cryotherapy group (29.03% and 41.94%), χ^2 value was 18.96, P value was 0.000, the difference between the two groups was statistically significant. The effective lesion clearance rate of 93.55%, symptom remission rate of 96.77% and sputum negative conversion rate of 93.55% were also higher than those of the non cryotherapy group (70.97%, 74.19%, 70.97%), χ^2 values were 5.42, 6.37, 5.42, P values were 0.020, 0.012, 0.020, and the differences between the two groups were statistically significant. **Conclusion** Cryotherapy under bronchoscopy plays an important role in the diagnosis and treatment of TBTB, and it is more direct and effective in the treatment of lesions. Sufficient freezing time and frequency can also have antibacterial and bactericidal effects on *Mycobacterium tuberculosis* in the lesion.

Keywords: bronchoscope; bronchoscopic cryotherapy; tracheobronchial tuberculosis; *Mycobacterial tuberculosis*

由结核分枝杆菌感染气管和支气管相应组织而引起的局部结核性病变称为气管支气管结核 (tracheobronchial tuberculosis, TBTB)^[1], 共分为6种类型: 炎症浸润型、溃疡坏死型、肉芽增殖型、瘢痕狭窄型、管壁软化型和淋巴结痂型, 严重者可出现毁损肺和肺不张等病变, 预后不佳^[2-3]。TBTB治疗多使用全身抗结核药物^[4], 因病灶局部药物浓度不能达到治疗标准, 药物治疗TBTB的效果欠佳。经支气管镜下冷冻治疗通过探头前端迅速释放二氧化碳制冷, 形成 $-80 \sim -70^\circ\text{C}$ 的低温冰球, 使肉芽和坏死组织细胞内的水分子结晶成冰^[5], 导致局部血流停止, 微血栓形成, 进一步引起组织内细胞溶解坏死。目前, TBTB经支气管镜冷冻治疗研究已经普遍展开, 但仅研究病灶吸收情况, 而未对冷冻后结核分枝杆菌生存

状态进行分析。本文旨在探讨支气管镜不同冷冻频率及时长治疗TBTB时, 结核分枝杆菌的生存状态及疗效, 以期为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2021年9月—2022年1月西安市胸科医院结核分枝杆菌菌株30株 (耐多药株15株, 敏感株15株), 进行经支气管镜下冷冻实验, 观察不同冷冻时间对结核分枝杆菌生存状态的影响。同时选择2021年9月—2022年1月确诊为菌阳TBTB的患者62例作为研究对象 (冷冻治疗组31例, 非冷冻治疗组31例)。观察两组患者冷冻治疗效果, 以及冷冻治疗组治疗前后病变部位结核分枝杆菌活菌载量。冷冻治疗

组中,男11例,女20例,年龄18~65岁;非冷冻治疗组中,男8例,女23例,年龄19~64岁。

纳入标准:符合《支气管结核的几点专家共识》^[6]中气管和支气管结核纳入标准;支气管镜及胸部CT确诊为溃疡坏死型和肉芽增殖型TBTB;结核分枝杆菌培养阳性的初治患者;经支气管镜检查及治疗后,行标准HRZE四联用药治疗方案。排除标准:有慢性疾病患者;有严重心、脑血管疾病患者;糖尿病患者;凝血功能紊乱的患者;无法接受支气管镜冷冻治疗的患者;复治结核病患者;耐药结核病患者。本研究经西安市胸科医院伦理委员会审批通过(No: R2020-009-01)。

1.2 仪器与试剂

珠海银科罗氏培养基,北京先科四环商贸WEP-A型生物指示剂培养器,广东体必康全自动细菌分散仪,上海力康HF160W系列培养箱,德国ERBECRYO 2爱尔博二代冷冻仪,外径1.9 mm的冷冻探针,日本奥林巴斯290电子支气管镜,支气管内封堵止血球囊,喉罩,硬质气管镜,组织研磨器。

1.3 实验方法

1.3.1 结核分枝杆菌生存状态 用细菌分散仪将结核分枝杆菌悬液调节至1.0麦氏单位,使用生理盐水稀释至 10^{-3} 麦氏单位备用。每株细菌分为对照组、实验组1、实验组2和实验组3,每组菌液0.1 mL,平行对照3份,取均值。根据文献^[1, 4-5, 7-9]报道的冷冻治疗时间范围,将实验组1、实验组2和实验组3分别放置于WEP-A型生物指示剂培养器中,模拟人体温度37℃,并进行冷冻处理,选择处理时间为30 s、1 min和2 min。使用1.9 mm冷冻探针,冷冻气体压力37 503~45 003 mmHg。将冷冻探针有效治疗部分放置在菌株中心进行冷冻治疗,每组冷冻3次,每次间隔2 min(直至完全溶解)。冷冻治疗结束后,将所有菌株混匀,吸取10 μL涂布在罗氏培养基上,培养28 d后,观察并报告菌株生长情况:①<1⁺为实际菌落数少于50个菌落;②1⁺为50~100个菌落,约1/4斜面;③2⁺为100~200个菌落,约2/4斜面;④3⁺为菌落大部分融合,约3/4斜面;⑤4⁺为菌落融合,整个斜面。

1.3.2 经支气管镜下冷冻治疗术 术前检查血常规、凝血功能、肝肾脂糖电解质、胸部CT、输血三项、乙肝系列和心电图等,必要时行胸部增强CT检查。患者取平卧位,常规术前准备,将冷冻探针经支气管镜活检孔插入,冷冻探针金属末端距离支气管镜远端5.0 mm以上,实施冷冻,时间1~3 min(根据1.3.1中杀菌效果确定),自行解融(约1至2 min),完成1次冷冻循环,每个区域3次循环,直至病灶可见部分完全冷冻。结果判断:①显效:镜下支气管病灶吸收或切除>2/3;支气管黏膜光滑,视野所见支气管的管腔无明显狭窄或轻度狭窄(管腔>2/3原管腔直径),咳嗽和呼吸困难等症状消失;②有效:病灶吸收或切除>1/3;支气管黏膜相对光滑,管腔可见瘢痕狭窄,支气管管腔中度狭窄(管腔>1/3原管腔直径),咳嗽和呼吸困难等症状有所改善;③无效:镜下支气管病灶吸收或切除≤1/3;黏膜重度瘢痕挛缩,支气管管腔重度狭窄和闭塞(即管腔≤1/3原管腔直径),或管壁软化,咳嗽和呼吸困难等症状无改善。在末次治疗后(30.0±5.0) d进行治疗效果评估。有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

1.3.3 冷冻治疗前后病变部位结核分枝杆菌活菌载量 患者行支气管镜检查时,在支气管镜下冷冻治疗术前,分别于病变部位中心及两侧边缘区取米粒大小的组织3块,冷冻治疗后再在刚才取样部位旁取同样大小的组织样本3块。治疗前后的组织,分别使用组织研磨器匀浆,加入600 μL生理盐水混匀,加入200 μL处理后的组织悬液涂布在罗氏培养基上(取3支罗氏培养基做平行研究,菌落计数均值作为最终结果),37℃培养28 d后,观察并报告结核分枝杆菌菌株生长情况。

1.4 观察指标

分析不同实验组、不同菌株间结核分枝杆菌生存状态差异及患者治疗有效率、缓解率和痰菌转阴率。

1.5 统计学方法

使用SPSS 22.0软件进行数据统计及处理,等级资料以例表示,行Wilcoxon秩和检验,计数资料以例(%)表示,行 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义,计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。

2 结果

2.1 结核分枝杆菌生存状态分析

对照组与实验组1、实验组2与实验组3的秩均值分别为31.17:29.83和29.78:31.22, 结核分枝杆菌生存状态比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。对照组与实验组2、对照组与实验组3、实验组1与实验组2、实验组1与实验组3的秩均值分别为43.95:17.05、43.78:17.22、43.92:

17.08和43.75:17.25, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。在不同实验组间的敏感株与耐多药株结核分枝杆菌生存状态比较中发现, 冷冻处理30s (实验组1)时, 秩均值为16.67:14.33, 差异无统计学意义 ($P = 0.427$)。冷冻处理1或2min, 即实验组2和实验组3中敏感株与耐多药株秩均值分别为18.53:12.47和19.97:11.03, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 耐多药株生长状态较敏感株更差。见表1和图1。

表1 各组间结核分枝杆菌生存状态比较 个

Table 1 Comparison of Mycobacterium tuberculosis survival status among different groups n

组别	培养基斜面菌落数				
	< 1 ⁺	1 ⁺	2 ⁺	3 ⁺	4 ⁺
对照组 (n = 30)	0	0	10	13	7
实验组1 (n = 30)	0	0	10	15	5
实验组2 (n = 30)	9	14	6	1	0
实验组3 (n = 30)	8	14	7	1	0

注: 编号1~15为敏感株, 编号16~30为耐药株; 等级资料间比较使用Wilcoxon秩和检验, 对照组分别与实验组1、实验组2和实验组3比较, Z值分别为-0.32、-6.12和-6.05, P值分别为0.749, 0.000和0.000; 实验组1分别与实验组2和实验组3比较, Z值分别为-6.12和-6.05, P值均为0.000; 实验组2与实验组3比较, Z值为-0.34, P值为0.733。3个实验组中的敏感株与耐多药株间比较, Z值分别为-0.80、-2.03、-2.98, P值分别为0.427、0.042和0.003

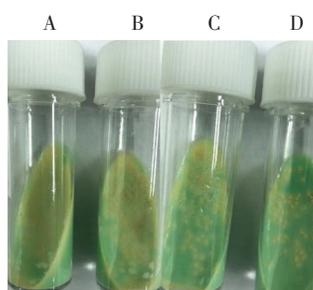
2.2 冷冻治疗前后病变部位结核分枝杆菌活菌载量分析

经支气管镜下冷冻治疗1min前后, 秩均值分别为37.77和25.23, 结核分枝杆菌生存状态比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表2。

2.3 经支气管镜下冷冻治疗效果

冷冻治疗组中, 根据患者病灶范围及自身耐受程度, 决定治疗次数, 平均1至2周治疗1次, 治疗3~12次, 平均治疗 (5.1 ± 2.2) 次。在冷冻治疗3个月后, 冷冻治疗组有效性 (包括显效与有效) 高于非冷冻治疗组, 同时病灶有效清除率、症状缓解率及痰菌阴转率同样高于非冷冻治疗组, 差异均有统计学意义

($P < 0.05$)。见表3和图2。



A: 对照组; B: 实验组1; C: 实验组2; D: 实验组3

图1 不同组间结核分枝杆菌生长状态

Fig.1 Growth status of Mycobacterium tuberculosis in different groups

表2 病变部位冷冻治疗前后结核分枝杆菌生存状态比较 个

Table 2 Comparison of Mycobacterium tuberculosis survival status before and after cryotherapy n

类别	培养基斜面菌落数						秩均值	Z值	P值
	< 1 ⁺ (0~20个)	< 1 ⁺ (21~50个)	1 ⁺	2 ⁺	3 ⁺	4 ⁺			
冷冻前 (n = 31)	7	18	5	1	0	0	37.77	-3.75	0.000
冷冻后 (n = 31)	28	3	0	0	0	0	25.23		

表 3 两组患者治疗效果比较 例(%)

Table 3 Comparison of treatment effect between the two groups n (%)

组别	显效	有效	无效	病灶有效清除率	症状缓解率	痰菌阴转率
冷冻治疗组(n = 31)	26(83.87)	3(9.68)	2(6.45)	29(93.55)	30(96.77)	29(93.55)
非冷冻治疗组(n = 31)	9(29.03)	13(41.94)	9(29.03)	22(70.97)	23(74.19)	22(70.97)
χ^2 值		18.96		5.42	6.37	5.42
P值		0.000		0.020	0.012	0.020



A: 治疗前; B: 治疗1周; C: 治疗2周; D: 治疗1个月

图 2 经支气管镜下冷冻治疗效果

Fig.2 Effect of bronchoscope cryotherapy

3 讨论

3.1 TBTB的治疗现状

有研究^[10]报道, TBTB在肺结核患者中的发病率为54.30%, 其传染性较强, 且破坏性高, 病灶部位常因感染而引发溃疡、肉芽组织增生、管腔空间缩小、闭合和干酪性坏死等^[11]。TBTB治疗难度大, 病灶位置特殊, 单纯全身化疗的治疗效果并不理想, 临床治疗需多方法、多途径协同作用, 从而提高治疗效果。支气管镜检查是确诊TBTB直接和有效的方式之一, 支气管镜介入冷冻术已成为治疗TBTB的常用手段, 具有安全性高和不良反应少等特点, 在临床中具有较好的应用效果^[4]。

3.2 支气管镜下冷冻治疗TBTB

虽然已有文献^[7-8, 12-13]报道了支气管镜下冷冻治疗术, 但并未强调冷冻治疗对结核分枝杆菌生长状态破坏的相关情况。本文选取了结核分枝杆菌敏感株和耐多药株, 经不同实验条件处理(冷冻治疗时间), 获得冷冻治疗对结核分枝杆菌生长状态破坏的相关数据。结果表明: 在反复冷冻治疗时, 冷冻时间大于1 min, 即可获得有效的杀菌和抑菌作用, 但随着时间的延长, 效果并不明显增加, 当冷冻治疗时间超过

1 min, 对耐多药株的破坏更加明显。现有研究^[14-17]普遍认为, 结核耐多药株的变异, 会造成菌株毒力减弱, 对外界环境变化的适应性更差, 这可能是冷冻治疗对耐多药株作用较明显的原因, 但需要进一步验证。本研究同时对患者病变部位行支气管镜下冷冻治疗, 结果同样显示: 冷冻治疗1 min, 反复冻融3次后, 结核分枝杆菌活菌载量明显降低, 体内体外研究均证明: 冷冻治疗能够破坏细菌的生长状态。

3.3 支气管镜下冷冻治疗的优势

支气管镜下冷冻治疗能够直接作用于患者病灶, 超低温能够快速切除肉芽增生组织和干酪样坏死物等, 从而改善通气功能, 预防气道狭窄和肺不张的发生; 局部病灶充分清理, 辅助0.2 g异烟肼黏膜注射针局部多点注药, 可提高病变组织药物浓度, 增加治疗效果。本团队早期研究^[13]发现, 冷冻次数、注药次数和治疗天数的不同, 与支气管腔的改善率具有明显相关性, 其与支气管淋巴瘘的治疗以及预后也相关。治疗时间的延长与感染灶范围大和溃疡发生个数多有关, 更易形成局部纤维瘢痕及色素斑。有研究^[18]发现, 冷冻治疗前后, 机体转录组共有448个差异表达基因, 这些差异表达基因与I型干扰素信号通路、白细胞介素-17信号通路、病毒基因组复制调控、耶尔

森菌感染、麻疹和甲型流感有关,这提示:支气管镜下冷冻术在TBTB治疗中可能具有特殊的效果。本研究结果同样表明,在冷冻治疗3个月后,冷冻治疗组有效性、病灶有效清除率、症状缓解率及痰菌阴转率均高于非冷冻治疗组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。同时本研究还确认了冷冻治疗效果与冷冻治疗时长存在相关性,冷冻时间长于1 min,反复冻融时能够提高治疗效率。冷冻治疗的优势有:安全性高,瘘口愈合后瘢痕狭窄程度轻,通气障碍发生率低;虽然其疗程较长,费用较高,但全身麻醉无痛支气管镜下治疗,更利于患者积极配合。

综上所述,支气管镜下冷冻处理对TBTB诊疗有重要作用,能够直接针对病灶进行有效处理,促进预后,缩短治疗时间,提高治疗效果,且安全性高。同时,控制并保证足够的冷冻时间和次数,还能对病灶内结核分枝杆菌起到一定的抑菌和杀菌作用,对TBTB的治疗起到至关重要的作用。

参 考 文 献 :

- [1] 中华医学会结核病学分会.《中华结核和呼吸杂志》编辑委员会.气管支气管结核诊断和治疗指南(试行)[J].中华结核和呼吸杂志,2012,35(8):581-587.
- [1] Chinese Society of Tuberculosis, Editorial Board of Chinese Journal of Tuberculosis and Respiration Diseases. Guidelines for the diagnosis and treatment of tracheobronchial tuberculosis (trial) [J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2012, 35(8): 581-587. Chinese
- [2] GARG T, GERA K, SHAH A. Middle lobe syndrome: an extraordinary presentation of endobronchial tuberculosis[J]. Pneumonol Alergol Pol, 2015, 83(5): 387-391.
- [3] 赵磊,狄岩,王瑜玲,等.常规抗结核药物联合经支气管镜冷冻治疗支气管结核的临床疗效及其对免疫功能的影响研究[J].中国全科医学,2016,19(29):3554-3557.
- [3] ZHAO L, DI Y, WANG Y L, et al. Clinical effect of conventional antitubercular agents combined with bronchoscopic cryotherapy on endobronchial tuberculosis and its influence on immune function[J]. Chinese General Practice, 2016, 19(29): 3554-3557. Chinese
- [4] 黄自强,吴俊杰,吴琼华.纤维支气管镜下支气管结核冷冻疗法对肉芽增殖型支气管结核的疗效与安全性[J].安徽医学,2021,42(3):257-260.
- [4] HUANG Z Q, WU J J, WU Q H. Efficacy and safety of bronchial tuberculosis cryotherapy under fiberoptic bronchoscopy in treatment of granulation proliferating bronchial tuberculosis[J]. Anhui Medical Journal, 2021, 42(3): 257-260. Chinese
- [5] 陈焱,李鑫,江瑾玥.经支气管镜冷冻治疗气管支气管结核的有效性及安全性的Meta分析[J].医学信息,2021,34(6):69-72.
- [5] CHEN Y, LI X, JIANG J Y. Meta-analysis of the effectiveness and safety of bronchoscopy cryotherapy for tracheobronchial tuberculosis[J]. Journal of Medical Information, 2021, 34(6): 69-72. Chinese
- [6] 《中华结核和呼吸杂志》编辑委员会.支气管结核的几点专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2009,32(8):568-571.
- [6] Editorial Board of Chinese Journal of Tuberculosis and Respiration Diseases. Expert consensus on bronchial tuberculosis[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2009, 32(8): 568-571. Chinese
- [7] 王蓉蓉,陈志,张广宇.经支气管镜介入冷冻技术在呼吸系统疾病应用中的研究进展[J].中国防痨杂志,2019,41(3):343-347.
- [7] WANG R R, CHEN Z, ZHANG G Y. Progress of cryotechnique through bronchoscope in respiratory diseases[J]. Chinese Journal of Antituberculosis, 2019, 41(3): 343-347. Chinese
- [8] 王晓平,郭新美,徐栗,等.经支气管镜治疗淋巴结瘘型支气管结核[J].中国内镜杂志,2015,21(6):561-566.
- [8] WANG X P, GUO X M, XU L, et al. The treatment of lymph fistula type bronchial tuberculosis under bronchoscope[J]. China Journal of Endoscopy, 2015, 21(6): 561-566. Chinese
- [9] PIETERS J. Mycobacterium tuberculosis and the macrophage: maintaining a balance[J]. Cell Host Microbe, 2008, 3(6): 399-407.
- [10] JUNG S S, PARK H S, KIM J O, et al. Incidence and clinical predictors of endobronchial tuberculosis in patients with pulmonary tuberculosis[J]. Respirology, 2015, 20(3): 488-495.
- [11] 陈葵.经支气管镜介入冷冻治疗对支气管结核患者痰菌转阴情况及不良反应的影响[J].当代医学,2020,26(18):6-8.
- [11] CHEN K. Effect of bronchoscopic interventional freezing therapy on negative conversion of sputum bacterium and adverse reactions in patients with bronchial tuberculosis[J]. Contemporary Medicine, 2020, 26(18): 6-8. Chinese
- [12] 肖阳宝,罗林紫,卢志斌,等.超声引导下淋巴结穿刺注射给药联合冷冻治疗破溃期淋巴结瘘型气管支气管结核的价值[J].结核与肺部健康杂志,2020,1(3):149-153.
- [12] XIAO Y B, LUO L Z, LU Z B, et al. The effect of endobronchial ultrasound-guided isoniazid administration combined with cryotherapy in treatment of tracheobronchial tuberculosis fistula[J]. Journal of Tuberculosis and Lung Health, 2020, 1(3): 149-153. Chinese
- [13] 阮超,周永,段艳,等.镜下不同类型的淋巴结瘘型支气管结核冷冻治疗的疗效分析[J].当代医学,2020,26(25):150-152.
- [13] RUAN C, ZHOU Y, DUAN Y, et al. Clinical analysis of cryotherapy for different types of bronchial tuberculosis with lymph node fistula under microscope[J]. Contemporary Medicine, 2020, 26(25): 150-152. Chinese
- [14] 周莹宇,付雷,张炜焱,等.不同耐药类型结核分枝杆菌毒力变化的初步研究[J].中国防痨杂志,2021,43(9):952-960.
- [14] ZHOU Y Y, FU L, ZHANG W Y, et al. Analysis and comparative

- study on the virulence of several drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*[J]. Chinese Journal of Antituberculosis, 2021, 43(9): 952-960. Chinese
- [15] LEE J H, AMMERMAN N C, NOLAN S, et al. Isoniazid resistance without a loss of fitness in *Mycobacterium tuberculosis*[J]. Nat Commun, 2012, 3: 753.
- [16] DEY R, NANDI S, SAMADDER A, et al. Exploring the potential inhibition of candidate drug molecules for clinical investigation based on their docking or crystallographic analyses against *M. tuberculosis* enzyme targets[J]. Curr Top Med Chem, 2020, 20(29): 2662-2680.
- [17] BRIFFOTAUX J, HUANG W, WANG X W, et al. MmpS5/MmpL5 as an efflux pump in *Mycobacterium* species[J]. Tuberculosis (Edinb), 2017, 107: 13-19.
- [18] ZHOU Y, DANG L, RUAN C, et al. Identification of potential genes in endobronchial tuberculosis after bronchoscopic cryotherapy by transcriptome sequencing[J]. Infect Genet Evol, 2022, 100: 105269.
- (吴静 编辑)

本文引用格式:

周永, 伍浩, 阮超, 等. 支气管镜冷冻治疗气管支气管结核时结核分枝杆菌生存状态及疗效的研究[J]. 中国内镜杂志, 2023, 29(3): 24-30.

ZHOU Y, WU H, RUAN C, et al. Study on the survival status and efficacy of *Mycobacterium tuberculosis* during bronchoscopic cryotherapy for tracheobronchial tuberculosis[J]. China Journal of Endoscopy, 2023, 29(3): 24-30. Chinese