



(OSID 码)

· 前沿进展 ·

支气管热成形术治疗重症哮喘作用机制、操作流程及临床应用的研究进展

魏瑶娜¹, 吴世满²

【摘要】 哮喘以非特异性气道高反应性和慢性炎症为主要特征, 主要由感染、过敏原及其他刺激引发, 主要表现为呼吸困难、喘息及咳嗽等。治疗哮喘的药物主要包括糖皮质激素、 β -受体激动剂、抗胆碱能药物、白三烯调节剂等经典药物及抗免疫球蛋白 E (IgE) 单克隆抗体、抗白介素 5 (IL-5) 单克隆抗体、抗白介素 13 (IL-13) 单克隆抗体等新型药物, 但仍有 5%~10% 的哮喘患者经过上述药物治疗后控制效果不佳, 此类患者称为重症哮喘患者。支气管热成形术主要通过局部气道平滑肌进行射频消融而达到缓解重症哮喘症状的目的, 全球哮喘防治倡议 (GINA) 指南、欧洲呼吸学会 (ERS) / 美国胸科学会 (ATS) 指南均推荐支气管热成形术治疗重症哮喘。本文对支气管热成形术治疗重症哮喘的作用机制、操作流程及临床应用进行了综述。

【关键词】 哮喘; 肌, 平滑; 支气管热成形术; 综述

【中图分类号】 R 562.55 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.08.024

魏瑶娜, 吴世满. 支气管热成形术治疗重症哮喘作用机制、操作流程及临床应用的研究进展 [J]. 实用心脑血管肺病杂志, 2019, 27 (8): 117-120. [www.syxnf.net]

WEI Y N, WU S M. Research progress on action mechanism, operation procedure and clinical application of bronchial thermoplasty in treating severe asthma [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27 (8): 117-120.

Research Progress on Action Mechanism, Operation Procedure and Clinical Application of Bronchial Thermoplasty in Treating Severe Asthma WEI Yaona¹, WU Shiman²

1. Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: WU Shiman, E-mail: wushiman@163.com

【Abstract】 Asthma is characterized by nonspecific airway hyperresponsiveness and chronic inflammation, which mainly caused by infections, allergens and other irritants, and mainly manifest as dyspnea, wheezing, cough and so on. Drugs for asthma mainly include classic drugs (such as glucocorticoids, β -receptor agonists, anticholinergic drugs and leukotriene regulators) and new drugs (including anti-IgE monoclonal antibodies, anti-IL-5 monoclonal antibodies and anti-IL-13 monoclonal antibodies), but the control effect in 5% -10% of asthma patients is still not good enough even after treatment of above drugs, that is severe asthma. Bronchial thermoplasty can relieve the symptoms of severe asthma mainly through radiofrequency ablation of local airway smooth muscle, which had been recommended by Global Asthma Initiative (GINA) guidelines, European Respiratory Society (ERS) / American Thoracic Society (ATS) guidelines. This paper mainly reviewed the action mechanism, operation procedure and clinical application of bronchial thermoplasty in treating severe asthma.

【Key words】 Asthma; Muscle, smooth; Bronchial thermoplasty; Review

支气管热成形术 (bronchial thermoplasty, BT) 主要通过 Alair 系统对局部气道平滑肌进行射频消融而达到缓解重症哮喘症状的目的, 有利于防止支气管过度收缩^[1], 是一种内镜下、微创性重症哮喘治疗方式。由于大量动物实验、临床前试验

及临床试验均证实 BT 治疗重症哮喘安全、有效, 因此 2010 年美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准 BT 用于治疗 18 岁以上、长期使用吸入性糖皮质激素及长效 β_2 -受体激动剂但仍难以控制的难治性哮喘^[2], 2014 年欧洲呼吸学会 (ERS) / 美国胸科学会 (ATS) 指南推荐 BT 用于治疗成人重症哮喘, 我国于 2014 年 2 月批准 BT 用于治疗重症哮喘。本文对 BT 治疗重症哮喘的作用机制、操作流程及临床应用进行了综述, 现报道如下。

1. 030001 山西省太原市, 山西医科大学

2. 030001 山西省太原市, 山西医科大学第一医院呼吸与危重症医学科

通信作者: 吴世满, E-mail: wushiman@163.com

1 BT的作用机制

哮喘本质上是由各种刺激引起的气道平滑肌收缩,而气道平滑肌细胞是机体应对各种刺激引起的支气管收缩的效应器^[3]。研究表明,哮喘患者气道平滑肌细胞数量多于正常人,而气道平滑肌细胞在重症哮喘患者慢性炎症加重及气道重塑过程中发挥着重要作用,且与非致命性哮喘患者相比,致命性哮喘患者气道平滑肌细胞明显增殖及肥大,BT可通过将射频能量转化为热能而削减支气管壁增生、肥厚的平滑肌细胞,进而减轻支气管痉挛等^[4]。CHAKIR等^[5]研究表明,BT可有效减少哮喘患者气道上皮纤维化,有利于减轻气道重塑。DENNER等^[6]研究结果显示,BT可有效降低重症哮喘患者转化生长因子- β 1、趋化因子配体5水平及支气管肺泡灌洗液中嗜酸粒细胞含量,有利于减轻气道炎症、气道重塑,但PRETOLANI等^[7]认为,BT对嗜酸粒细胞和中性粒细胞并没有影响,只对单核-巨噬细胞具有增加作用,因此,BT对气道炎症和炎症因子的影响尚存在争议。BERGQVIST等^[8]于2015年首次报道称BT可有效减少重症难治性哮喘患者气道末梢神经纤维;FACCIOLONGO等^[9]研究表明,BT可有效减少重症哮喘患者黏膜下层及平滑肌层神经纤维数量,减弱诱导支气管痉挛的神经反射,且该神经消融作用会持续存在。PRETOLANI等^[7]研究结果显示,BT可有效减少重症难治性哮喘患者气道平滑肌、神经内分泌上皮细胞及支气管神经末梢,有利于减轻气道狭窄及支气管反应性结构异常。综上,目前BT的具体作用机制尚未完全明确,仍需进一步研究证实。

2 BT的操作流程

BT一般分3次完成,其中第一次为右肺下叶BT,第二次为左肺下叶BT,第三次为双肺上叶BT。由于右肺中叶病变会造成典型的长而窄的支气管狭窄并可能增加慢性损伤发生风险,BT后炎症易引发右中叶综合征等^[1,10],因此右肺中叶病变一般不采用BT治疗。此外,由于BT后局部支气管管壁损伤会导致炎症反应加重、管壁水肿或分泌物增加,引起哮喘急性加重等^[11],因此两次BT之间应至少间隔3周。完整的BT操作流程包括术前全面评估、术前用药及麻醉、手术操作、术后管理及并发症的预防。

2.1 术前全面评估 术前全面评估内容包括诊断、环境因素的控制及吸入性药物使用方法是否正确、哮喘控制情况及用药依从性、合并症(包括高血压、糖尿病、肥胖、阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征、鼻炎/鼻窦炎、胃食管反流病等)、支气管镜术前常规检查(包括传染系列、血常规、心电图、心脏彩超等),并需停用支气管镜检查相关药物^[11],之后根据术前全面评估结果确定是否行BT、是否需改善全身营养状况、是否需控制合并症等。

2.2 术前用药及麻醉 对于完成术前全面评估后拟行BT的患者,需于术前5d开始给予泼尼松(或等效剂量糖皮质激素)30~50 mg/d口服,以减轻术后气道炎症反应;麻醉方式主要包括局部麻醉联合镇静和镇痛或全身麻醉^[11]。

2.3 手术操作 对于拟行BT的患者,支气管镜检查当天应再次评估其是否存在哮喘急性发作或呼吸道感染,术前还应进行彻底的支气管镜检查,出现气道分泌物增多、气道炎症、

气道水肿等情况者应考虑暂停或延缓手术^[11];第二次或第三次BT前还应仔细检查之前治疗过的气道是否存在异常,发现异常则需要推迟手术^[12]。制定支气管激活的顺序以实现整个目标气道的连续非重叠治疗是保证BT顺利进行的关键,建议顺序为从远端到近端(5 mm间隔)、从角度小到角度大的气道,每次治疗持续时间约为10 s,目标温度为65℃,全部支气管激活后需再次检查气道,清除分泌物后结束手术操作^[11]。

2.4 术后管理及并发症的预防 手术结束时应对患者进行密切监测,术后并发症多发生于术后1 d内并于1周内自行缓解或经对症治疗后缓解,患者术后最大呼气流量(PEF)达到其术前最佳值的80%以上或第1秒用力呼气容积占预计值的百分比(FEV₁%pred)达到其术前的80%以上且一般状况良好方可离院^[11]。

3 BT的临床应用

3.1 BT治疗重症哮喘的必要性 哮喘是一种具有明显异质性和多种临床表现的慢性气道炎性疾病,据统计,全球范围内至少有3亿哮喘患者,其中我国哮喘患者数量约为3 000万且哮喘患病率呈逐年升高趋势^[13]。多数哮喘患者经规范化药物治疗可缓解,但部分哮喘患者即使使用了大剂量激素甚至是口服激素仍不能有效缓解,即重症哮喘。据统计,重症哮喘患者占有哮喘的5%~10%^[14],我国14岁及以上青少年和成人哮喘患病率约为1.24%,其中重症哮喘约占5.99%^[14-16]。近年来,重症哮喘患者住院及急诊就诊频率明显升高并消耗了巨大的公共卫生资源^[2],据统计,2013—2014年间哮喘急性发作患者住院治疗的直接费用达11 603元(每人每次)^[14]。因此,重症哮喘的治疗形势相当严峻,采用BT治疗重症哮喘很有必要。

3.2 国内外应用现状

3.2.1 动物实验 DANEK等^[17]于2004年率先在犬模型上进行BT的实验性研究,结果发现BT后犬气道平滑肌明显减少甚至消失,同时气道对乙酰胆碱的反应性降低,且BT作用时间可维持3年以上。BROWN等^[18]进行的临床前研究亦证实,BT作用时间可维持3年以上且耐受性良好,并发现气道平滑肌质量下降与气道高反应性下降呈负相关。上述动物实验为后续BT的临床研究提供了理论依据。

3.2.2 临床试验 COX等^[19]于2006年首次将BT用于治疗16例轻中度哮喘患者,并通过术后12周、1年、2年随访证实BT可降低轻中度哮喘患者气道高反应性,且BT作用时间可维持至少2年,患者耐受性良好、并发症多是短暂的,但该研究仅纳入了轻中度哮喘患者,BT治疗中重度哮喘患者的有效性及安全性尚不确定。

COX等^[20]进行的第一项关于BT治疗中重度哮喘有效性及安全性的随机、对照、多中心临床试验共纳入112例中重度哮喘患者,经过12个月随访发现,BT可有效减轻中重度哮喘患者治疗后6、12个月急性发作程度、增加无症状天数、提高哮喘控制效果及患者生活质量等;术后并发症主要为气道炎症,包括哮喘急性恶化、胸膜炎等(经对症治疗后好转)。THOMSON等^[21]进行的5年随访研究结果亦证实了BT治疗哮喘的安全性及其维持肺功能稳定的作用。

PAVORD 等^[22]进行的第二项关于 BT 治疗重度哮喘有效性及安全性的随机、对照、多中心临床试验共纳入 32 例有症状的重度哮喘患者, 经过 52 周随访发现, BT 可有效改善重度哮喘患者治疗后第 22、52 周急救药物使用情况、哮喘控制问卷评分, 但随访期间包括哮喘症状恶化在内的呼吸不良事件发生风险升高, 2 例患者出现肺不张且其中 1 例患者需支气管镜治疗; 呼吸不良事件多在术后 1 d 内出现并经 1 周对症治疗后好转。PAVORD 等^[23]进行的一项 5 年随访研究结果显示, 重症难治性哮喘患者经 BT 治疗后急诊就诊次数及住院次数、肺功能均未见明显恶化, 进一步证实了 BT 治疗重症哮喘的安全性。但上述两项研究均未采用盲法且对照组干预措施为药物治疗。

CASTRO 等^[24]于 2010 年进行的一项多中心、随机、双盲、假对照临床试验共纳入 288 例重度哮喘患者, 经过 12 个月随访发现, BT 可有效提高重度哮喘患者哮喘生活质量评分, 减轻哮喘恶化程度, 减少工作/上学损失天数、急诊就诊次数及住院次数, 但短期(治疗后 6 周)内呼吸不良事件增加, 多为典型的气道刺激症状、哮喘恶化、上呼吸道感染并多在术后 1 d 内出现, 经标准治疗平均 7 d 可缓解; 1 例患者出现咯血, 经支气管动脉栓塞治疗后好转。WECHSLER 等^[25]通过对 162 例行 BT 的重症持续性哮喘患者随访 5 年发现, 与治疗后 1 年相比, 重症持续性哮喘患者经 BT 治疗后 5 年严重病情加重次数平均减少 44%, 治疗后 5 年急诊就诊次数平均减少 78%, 且哮喘维持用药剂量降低, 肺功能及呼吸不良事件发生率保持稳定, 行胸部高分辨率 CT 检查未发现明显肺部结构变化, 进一步证实了 BT 治疗重度持续性哮喘的有效性 & 安全性。

4 BT 的局限性

上述随机、对照临床试验证实 BT 在改善重症哮喘患者生活质量、减少急诊就诊次数及住院次数、降低哮喘维持用药剂量方面安全、有效, 随访研究证实 BT 可维持重症哮喘患者肺功能稳定且作用持续时间较持久, 但 BT 治疗至少需要 3 次支气管镜检查, 加上一一次性导管、麻醉及处理术后并发症等产生的费用, 导致部分重症哮喘患者会由于治疗费用的高昂及术后症状加重或并发症的出现而放弃治疗。此外, BT 对专业操作技术水平要求较高, 常需要支气管镜专家、麻醉师及哮喘专家等协作完成, 因此 BT 在我国临床推广及应用尚存在一定困难及限制因素。

5 小结与展望

现有研究结果证实, BT 治疗重症哮喘安全、有效并已开始逐步推广, 但 BT 的具体作用机制尚未完全明确, 其作用机制可能比单纯地减少气道平滑肌质量更为复杂, 今后仍需进一步探讨 BT 对气道病理生理学的影响, 包括气道炎症、气道重塑及神经支配等。此外, BT 并非对所有重症哮喘患者均有效, 仍需进一步探讨 BT 获益人群临床特征、临床表型及预测因子等, 进而明确 BT 治疗重症哮喘的最佳指征, 提高 BT 治疗重症哮喘的有效性。

参考文献

[1] COX P G, MILLER J, MITZNER W, et al. Radiofrequency ablation of airway smooth muscle for sustained treatment of asthma:

文献检索策略

中文检索词: “支气管哮喘”或“哮喘”或“气道高反应”和“支气管热成形术”; 英文检索词: “bronchial thermoplasty” or “asthma” or “bronchia hyperresponsiveness” or “BHR” or “AHR” or “airway hyperresponsiveness” and “bronchial thermoplasty” or “BT”; 检索数据库: 中国知网、万方数据知识服务平台、维普网, the Cochrane Library, PubMed, EMBASE, Web of Science Core Collection, Library of Congress; 检索时间: 建库至 2019 年 1 月; 语种: 中、英文。

preliminary investigations [J]. Eur Respir J, 2004, 24 (4): 659-663. DOI: 10.1183/09031936.04.00054604.

- [2] KYNKY J, BENNINGER C, WOOD K L. Bronchial thermoplasty [J]. Otolaryngol Clin North Am, 2014, 47 (1): 77-86. DOI: 10.1016/j.otc.2013.09.007.
- [3] BERGER P, GIRODET P O, Begueret H, et al. Tryptase-stimulated human airway smooth muscle cells induce cytokine synthesis and mast cell chemotaxis [J]. FASEB J, 2003, 17 (14): 2139-2141. DOI: 10.1096/fj.03-0041fje.
- [4] JAMES A L, ELLIOT J G, JONES R L, et al. Airway smooth muscle hypertrophy and hyperplasia in asthma [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 185 (10): 1058-1064. DOI: 10.1164/rccm.201110-1849OC.
- [5] CHAKIR J, HAJ-SALEM I, GRAS D, et al. Effects of Bronchial Thermoplasty on Airway Smooth Muscle and Collagen Deposition in Asthma [J]. Ann Am Thorac Soc, 2015, 12 (11): 1612-1618. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201504-2080C.
- [6] DENNER D R, DOEING D C, HOGARTH D, et al. Airway Inflammation after Bronchial Thermoplasty for Severe Asthma [J]. Ann Am Thorac Soc, 2015, 12 (9): 1302-1309. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201502-0820C.
- [7] PRETOLANI M, BERGQVIST A, THABUT G, et al. Effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe refractory asthma: Clinical and histopathologic correlations [J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 139 (4): 1176-1185. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.08.009.
- [8] BERGQVIST A, PRETOLANI M, TAILLE C, et al. Selective Structural Changes of Bronchial Thermoplasty in the Treatment of Severe Uncontrolled Asthma [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 191: A4171.
- [9] FACCIOLOGO N, DI STEFANO A, PIETRINI V, et al. Nerve ablation after bronchial thermoplasty and sustained improvement in severe asthma [J]. BMC Pulm Med, 2018, 18 (1): 29. DOI: 10.1186/s12890-017-0554-8.
- [10] DOMBRET M C, ALAGHA K, BOULET L P, et al. Bronchial thermoplasty: a new therapeutic option for the treatment of severe, uncontrolled asthma in adults [J]. Eur Respir Rev, 2014, 23 (134): 510-518. DOI: 10.1183/09059180.00005114.
- [11] 林江涛, 农英, 李时悦, 等. 支气管热成形术手术操作及围手

- 术期管理规范 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40 (3): 170-175.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.03.006.
- [12] CASTRO M, MUSANI A I, MAYSE M L, et al. Bronchial thermoplasty: a novel technique in the treatment of severe asthma [J]. Ther Adv Respir Dis, 2010, 4 (2): 101-116.DOI: 10.1177/1753465810367505.
- [13] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2016年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39 (9): 675-697. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.09.007.
- [14] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组, 中国哮喘联盟. 重症哮喘诊断与处理中国专家共识 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40 (11): 813-829.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.11.006.
- [15] 苏楠, 林江涛, 王文雅, 等. 我国八省市重症支气管哮喘患病情况的现状分析 [J]. 中华内科杂志, 2016, 55 (12): 917-921.DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.12.002.
- [16] 冯晓凯, 林江涛, 苏楠, 等. 我国 14 岁以上人群支气管哮喘患病危险因素的调查分析 [J]. 中华医学杂志, 2014, 94 (16): 1209-1214.DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.16.004.
- [17] DANEK C J, LOMBARED C M, DUNNGWORTH D L, et al. Reduction in airway hyperresponsiveness to methacholine by the application of RF energy in dogs [J]. J Appl Physiol (1985), 2004, 97 (5): 1946-1953.DOI: 10.1152/japplphysiol.01282.2003.
- [18] BROWN R H, WIZEMAN W, DANEK C, et al. Effect of bronchial thermoplasty on airway distensibility [J]. Eur Respir J, 2005, 26 (2): 277-282.DOI: 10.1183/09031936.05.00006605.
- [19] COX G, MILLER J D, MCWILLIAMS A, et al. Bronchial thermoplasty for asthma [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 173 (9): 965-969.DOI: 10.1164/rccm.200507-1162OC.
- [20] COX G, THOMSON N C, RUBIN A S, et al. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty [J]. N Engl J Med, 2007, 356 (13): 1327-1337.DOI: 10.1056/NEJMoa064707.
- [21] THOMSON N C, RUBIN A S, NIVEN R M, et al. Long-term (5 year) safety of bronchial thermoplasty: Asthma Intervention Research (AIR) trial [J]. BMC Pulm Med, 2011, 11: 8.DOI: 10.1186/1471-2466-11-8.
- [22] PAVORD I D, COX G, THOMSON N C, et al. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 176 (12): 1185-1191.DOI: 10.1164/rccm.200704-571OC.
- [23] PAVORD I D, THOMSON N C, NIVEN R M, et al. Safety of bronchial thermoplasty in patients with severe refractory asthma [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2013, 111 (5): 402-407.DOI: 10.1016/j.anai.2013.05.002.
- [24] CASTRO M, RUBIN A S, LAVIOLETTE M, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 181 (12): 116-124.DOI: 10.1164/rccm.200903-0354OC.
- [25] WECHSLER M E, LAVIOLETTE M, RUBIN A S, et al. Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma [J]. J Allergy Clin Immunol, 2013, 132 (6): 1295-1302.DOI: 10.1016/j.jaci.2013.08.009.
- (收稿日期: 2019-03-17; 修回日期: 2019-08-15)
(本文编辑: 鹿飞飞)

· 作者 · 读者 · 编者 ·

《实用心脑血管肺血管病杂志》绿色通道投稿须知

为进一步满足广大医务工作者科研、工作需求,《实用心脑血管肺血管病杂志》开通了投稿绿色通道,凡符合以下条件的稿件编辑部将提供优化研究设计方案、优化统计学处理、优化参考文献等编辑深加工服务并由资深编辑负责论文的修改、润色,享受优先审稿、优先外审、优先出版及减免版面费等优惠政策,欢迎您积极踊跃投稿!

- (1) 最新权威指南/指南解读、述评、Meta 分析/系统评价类型文章,其中确有重大指导作用者缴费后 1~2 个月优先出版;
- (2) 国家级及省级以上基金支持文章,其中确有重大影响力者缴费后 1~2 个月内优先出版;
- (3) 省级基金支持文章及前瞻性研究、大型临床随机对照试验、大样本量调查研究缴费后 2~3 个月内优先出版;
- (4) 系统阐释、深入研究某一种/一组疾病规律的专题研究(由 4~6 篇文章组成)缴费后 2~3 个月内优先出版;
- (5) 介绍自主研发/研制或具有专利号的医疗技术、仪器、设备等相关文章,缴费后 2~3 个月内优先出版;
- (6) 优秀或获奖硕士、博士毕业论文(须附导师推荐意见)缴费后 2~3 个月内优先出版。

凡符合上述条件的稿件请登录本刊官网(www.syxnf.net)“作者投稿系统”进行投稿,并在填写文题信息时标注“绿色通道”、提交基金项目证明文件、论文推荐函以备登记、审核,请务必保证所留信息正确、无误,不符合上述条件而标注“绿色通道”、相关证明材料不全、联系方式不完整或未提交论文推荐函者将直接退稿处理。

凡符合上述条件的稿件审稿时间将控制 15~30 天以内,并可申请减免版面费、网络首发等,未尽事宜详询电话: 0310-2066998/0310-2067168, 微信号: zuozhequn, E-mail: syxnfghbz@chinagp.net.cn。