

支气管热成形术治疗难治性哮喘研究进展

张娜娜, 曹华, 万毅新

兰州大学第二医院呼吸内科, 甘肃 兰州 730000

【摘要】难治性哮喘是指大剂量吸入激素(ICS)或口服ICS仍难以控制的一类哮喘,因其长期反复发作,严重影响患者的生活质量,并导致大量的医疗资源消耗。支气管热成形术(BT)作为针对难治性哮喘的一种新型治疗方法,主要通过射频消融减少气道平滑肌数量而发挥作用。如今,越来越多的数据表明BT可有效控制难治性哮喘患者的哮喘症状、降低急性发作率、提高患者生活质量。本文主要对BT的临床应用、影像学在BT中的使用以及BT对气道病理学的影响等进行综述,为临床医生更好选择BT治疗患者、评估患者病情提供帮助。

【关键词】难治性哮喘;支气管热成形术;支气管镜检查;个体化治疗;综述

【中图分类号】R562.25;R318

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2019)01-0108-04

Research progress on bronchial thermoplasty in the treatment of refractory asthma

ZHANG Na'na, CAO Hua, WAN Yixin

Department of Respiratory Medicine, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730000, China

Abstract: Refractory asthma is difficult to be controlled with inhaled corticosteroids or oral corticosteroids. Because of its long-term recurrent episodes, refractory asthma severely affects the quality of life of patients and consumes a large amount of medical resources. Bronchial thermoplasty (BT) is a novel treatment for refractory asthma that works by reducing the number of airway smooth muscles with radiofrequency ablation. Nowadays, more and more evidence suggests that BT is effective in alleviating symptoms of asthma, reducing asthma exacerbations and emergency department visits, and improving quality of life. Herein the clinical applications of BT, the use of imaging in BT, and the effects of BT on airway pathology are mainly reviewed to provide a reference for clinicians to select the appropriate patients for such treatment and assess their conditions.

Keywords: refractory asthma; bronchial thermoplasty; bronchoscopy; individualized treatment; review

前言

虽然目前哮喘的治疗措施广泛,但由于其发病机制的复杂性,仍有5%~10%患者控制不佳^[1-2]。欧洲呼吸学会(European Respiratory Society, ERS)与美国胸科学会(American Thoracic Society, ATS)把这部分需要吸入大剂量激素(Inhaled Corticosteroids, ICS)或口服ICS控制的哮喘,称为“重症难治性哮喘”^[1]。据统计,难治性哮喘发病率约占哮喘总人口的

17.4%^[3]。难治性哮喘患者预期寿命缩短,且由于大剂量使用ICS,导致较多不良反应^[4]。支气管热成形术(Bronchial Thermoplasty, BT)作为治疗难治性哮喘的一项新技术,因其安全、有效、微创等特点被大众广泛接受,其疗效及安全性被越来越多的研究支持。2010年4月27日,美国食品和药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准BT用于治疗重度和持续性哮喘,并广泛推广。2014年3月,我国正式批准该技术应用用于难治性哮喘的治疗^[5-6]。

1 BT的设备、原理及操作

难治性哮喘患者的气道平滑肌(Airway Smooth Muscle, ASM)细胞增生、肥大,促使血管生成和细胞外基质形成,导致气道狭窄和气道阻力增加。以上病理生理机制为BT技术提供了理论基础。目前所用BT设备由美国Asthmatx公司研发,称为Alair系

【收稿日期】2018-09-15

【基金项目】临床拔尖技术研究(CY2017-BJ11);甘肃省自然科学基金(18JR3RA322)

【作者简介】张娜娜,在读硕士,主要研究方向:哮喘,E-mail: zhangnn16@lzu.edu.cn;曹华,在读硕士,主要研究方向:肺癌、哮喘,E-mail: 1353168955@qq.com。张娜娜和曹华为共同第一作者。

【通信作者】万毅新,主任医师,副教授,主要研究方向:肺癌、哮喘,E-mail: 476002775@qq.com

统。它包括460 kHz的低频能量、多级发射装置、1个导管(导管远端有4个呈篮状且可导热的电极),及1个外径为5 mm的纤维支气管镜。其原理为导管通过支气管镜,在指定部位张开,电极与管壁密切接触,继而控制能量释放、作用时间及所需温度,将高频交流电磁波(350~500 kHz)导入组织,通过电磁转换使组织中带电离子发生震荡并产热。当局部温度达到预设值时,正常的细胞溶解,细胞内蛋白变性,细胞内外水分丧失,组织凝固性坏死,从而减少ASM数量,减少气道收缩。

在整个操作过程中,需对患者局部麻醉或全身麻醉。操作者将支气管镜经患者鼻腔或口腔插入支气管中,精确控制射频能量,使烧灼温度维持在55~65℃,持续10 s,从3 mm以上的气道由远到近逐一进行。整个治疗过程分为3个阶段,依次为右肺下叶支气管、左肺下叶支气管、双肺上叶支气管,每次治疗持续时间为30~60 min,每个阶段相隔3周。由于右肺中叶容易发生中叶综合症,因此暂不纳入治疗^[7]。

2 BT的患者选择

BT治疗应该满足以下条件:(1)18~65岁重度持续性哮喘患者;(2)按指南接受常规药物治疗后仍有症状;(3)使用支气管扩张药前,第1秒用力呼气量(FEV1)>65%预计值;(4)近1年无吸烟史;(5)具备稳定的哮喘体质(现阶段无呼吸道感染,近4周无严重哮喘加重);(6)无其他禁忌证,如肺气肿、囊性肺纤维化及其他肺部疾病,凝血功能异常,使用抗凝药物、麻醉药物过敏,相同部位曾接受过BT治疗等;(7)体内无电子装置植入(心脏起搏器、内部除颤器)。需要强调的是,BT治疗主要是针对真正难治性哮喘患者,不适合用于假性难治性哮喘患者(如心源性哮喘、无规律用药等)。

3 BT的临床试验及术后随访

Miller等^[8]最先报道了关于BT的人体试验,表明接受治疗的患者对BT操作过程耐受良好,与早期动物实验结果相似,ASM数量明显减少。这项研究为BT治疗哮喘的临床研究提供了理论基础和经验方法。2007年,Cox等^[9]展开AIR(Asthma Intervention Research)试验,研究共纳入112例中至重度哮喘患者,随机分为治疗组和常规组。结果表明,治疗组晨起呼吸峰值流速、哮喘生活质量问卷(Asthma Quality of Life Questionnaire, AQLQ)、无症状天数和急救用药次数均优于常规组。术后5年随访:BT治疗后5年内,患者住院率及急诊率较治疗前下降,肺

功能(FVC、FEV1)未见恶化^[10]。随后,RISA(Research in Severe Asthma)试验再次纳入重度持续性哮喘患者32例,随机分为治疗组及对照组。试验证实,治疗组AQLQ、哮喘控制问卷(Asthma Control Questionnaire, ACQ)较对照组明显改善,急性发作次数下降^[11]。术后5年随访:BT治疗后住院率及急性发作频率较治疗前明显下降,胸部X线显示5年之内无明显变化,BT治疗1年后,行支气管舒张试验及支气管收缩试验提示FEV1无变化^[12]。Castro等^[13]首次开展了双盲、多中心的随机对照试验——AIR2,研究纳入288例18~65岁长期吸入ICS及长效 β_2 受体激动剂的哮喘患者,随机分为治疗组和对照组。结果证实,治疗组AQLQ评分明显优于对照组,急性哮喘对生活、学习、工作的影响显著降低。术后5年随访结果显示,受试者哮喘急性发作次数、急诊率较术前平均减少44%和78%,ICS使用剂量较治疗前平均减少18%,高分辨率CT提示气道结构未见异常^[14]。

AIR、RISA及AIR2等各项试验及随访研究,均表明BT治疗在临床实践应用中具有安全性、有效性,可有效降低难治性哮喘患者急性发作频率,减少患者急诊率及住院率,提高患者的生活质量,对哮喘病情的控制可持续5年以上。

4 BT的不良反应及并发症

BT可引起短暂的呼吸道症状,如呼吸困难、喘息、咳嗽及上呼吸道感染等,其主要发生在治疗期间。有文献报道,在AIR2实验中1例患者因咯血,1例患者因支气管动脉栓塞而需要住院治疗^[13];RISA试验中4例BT治疗组患者共出现7次急性哮喘加重,2例出现气管塌陷;纳入的17例随访患者,其中2例患者出现部分肺不张^[15]。此外,1项病例报道,1例患者因支气管假性动脉瘤于BT治疗后3天出现大出血^[16]。迄今为止,尚未发现BT治疗可引起闭塞性细支气管炎、气道阻塞、气道狭窄等不良反应^[14, 17]。

5 成像技术在BT中的应用

光学相干断层扫描技术(Optical Coherence Tomography, OCT)是20世纪90年代发展起来的一种新的三维层析成像技术。被证实,通过扫描可以有效地测量气道壁厚度、气道重塑情况以及ASM数量^[18-19]。Kirby等^[20]利用OCT分别测量2例难治性哮喘患者BT治疗前、治疗后气道变化情况,结果显示,BT应答者气道壁厚度在BT治疗后2年内持续变薄,且气短症状较BT无应答者明显改善。此项试验为更大规模的研究提供假设:是否可通过OCT观察气道变化情况,帮助临床

医师识别哪些患者在BT治疗中受益以及观察患者的治疗效果。此外,Ishii等^[21]利用3D-CT气道分析软件分析BT治疗前后气道管腔与气道壁厚度的变化,结果显示,治疗后气道管腔扩大,管壁变薄。Thomen等^[22]联合应用3He-MR成像和CT定量分析健康志愿者及严重哮喘患者(BT治疗前后)的局部肺通气,证实局部肺通气定量分析可指导BT对患者的治疗疗效评估。也有研究^[23]证实,高分辨率CT(High Resolution Computed Tomography, HRCT)可评估不同程度哮喘的气道结构及炎症水平。OCT、3D-CT、3He-MR、HRCT等技术能可视化测量气道情况,有望成为未来BT患者筛选及BT治疗后疗效评估手段,使BT更好的实施。

6 BT对气道病理学改变的影响

目前,关于BT治疗前后气道病理生理改变的研究较少,BT对患者气道症状改善的机制仍不清楚。Pretolani等^[24]为了检测BT对支气管结构的影响,纳入15例难治性哮喘患者,分别于治疗前及治疗后3个月气道取活检。结果表明,BT治疗后ASM、上皮基底膜厚度、粘膜下神经、神经内分泌上皮细胞、ASM相关神经等均较治疗前显著减少,且这些改变与患者临床症状的改善、急诊率的下降、生活质量的提高相关。此外,多项研究证实BT治疗可使ASM显著减少^[25-26]。然而,BT治疗后,BT应答者ASM是否会再次增生肥大,以及BT无应答者ASM持续增生肥大的原因,目前仍不清楚^[27-28]。

Gordon等^[29]纳入33例难治性哮喘患者并设对照组,分别活检气道组织,发现实验组较对照组上皮内杯状细胞、嗜酸粒细胞、淋巴细胞及平滑肌细胞显著增多,报道了一种标准化组织学分级方法。此方法有助于临床医师更好的评估难治性哮喘患者的病情,制定更个体化的治疗计划。

7 展望

Pahus等^[30]量化难治性哮喘随机对照试验研究的实际人数,发现符合标准的患者不到10%。表明由于随机对照试验的纳入标准较窄等特点,部分随机对照试验结果在临床上并不适用于所有患者。目前,有研究试图通过大型的临床随机试验研究BT的作用机制,尝试通过识别难治性哮喘患者的表型来提高BT治疗的选择,使治疗更个体化(Clin.Trials.gov nr: NCT02225392)。这项研究将会对未来BT治疗患者的选择以及BT的改进有重要价值。此外,成像技术,如3D-CT、OCT、3He-MR、HRCT等也将为BT患者的选择以及治疗后疗效评估做出巨大贡献。

随着BT对哮喘作用机制的明确及成像技术在BT治疗中的完善,BT治疗将会更精准。

BT作为一种治疗难治性哮喘的新型技术,虽然治疗期间有短暂的呼吸道不适症状,但长期来看,此技术可减少难治性哮喘患者急诊率及住院率,有效改善患者的生活、工作、学习质量。然而,关于BT发挥临床疗效的机制、BT疗效的预测因素以及适合BT治疗的最佳表型仍值得我们进一步探究。

【参考文献】

- [1] CHUNG K F, WENZEL S E, BROZEK J L, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma[J]. Eur Respir J, 2014, 43(2): 343-373.
- [2] IVANOVA J I, BERGMAN R, BIRNBAUM H G. Effect of asthma exacerbations on health care costs among asthmatic patients with moderate and severe persistent asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2012, 129(5): 1229-1235.
- [3] HEKKING P P, WENER R R, AMELINK M, et al. The prevalence of severe refractory asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2015, 135(4): 896-902.
- [4] SWEENEY J, PATTERSON C C, MENZIES-GOW A, et al. Comorbidity in severe asthma requiring systemic corticosteroid therapy: cross-sectional data from the Optimum Patient Care Research Database and the British Thoracic Difficult Asthma Registry[J]. Thorax, 2016, 71(4): 339-346.
- [5] KAUKEL P, HERTH F J, SCHUHMANN M. Bronchial thermoplasty: interventional therapy in asthma[J]. Ther Adv Respir Dis, 2014, 8(1): 22-29.
- [6] ROCHAT T, CHAPPUISGISIN E, ONGARO G, et al. Pulmonary. High tech in pulmonary medicine: GeneXpert, coils and bronchial thermoplasty[J]. Rev Med Suisse, 2014, 10(412-413): 123-126.
- [7] GUDMUNDSSON G, GROSS T J. Middle lobe syndrome[J]. Am Fam Physician, 1996, 53(8): 2547-2550.
- [8] MILLER J D, COX G, VINCIC L, et al. A prospective feasibility study of bronchial thermoplasty in the human airway[J]. Chest, 2005, 127(6): 1999.
- [9] COX G, MILLER J D, MCWILLIAMS A, et al. Bronchial thermoplasty for asthma[M]. New York: Springer, 2006.
- [10] COX G, LAVIOLETTE M, RUBIN A, et al. 5-year safety of bronchial thermoplasty demonstrated in patients with moderate to severe asthma: asthma intervention research (air) trial[J]. BMC Pulm Med, 2011, 11(1): 8.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 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(2): 116-124.
- [14] 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.

- [15] 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.
- [16] NGUYEN DV, MURIN S. Bronchial artery pseudoaneurysm with major hemorrhage after bronchial thermoplasty [J]. *Chest*, 2016, 149(4): e95-e97.
- [17] CASTRO M, RUBIN A, LAVIOLETTE M, et al. Persistence of effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe asthma [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2011, 107(1): 65-70.
- [18] COXSON H O, LAM S. Quantitative assessment of the airway wall using computed tomography and optical coherence tomography [J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2009, 6(5): 439-443.
- [19] YU C, MING D, WEI-JIE G, et al. Validation of human small airway measurements using endobronchial optical coherence tomography [J]. *Respir Med*, 2015, 109(11): 1446-1453.
- [20] KIRBY M, OHTANI K, LOPEZ LISBONA R M, et al. Bronchial thermoplasty in asthma: 2-year follow-up using optical coherence tomography [J]. *Eur Respir J*, 2015, 46(3): 859-862.
- [21] ISHII S, IIKURA M, HOJO M, et al. Use of 3D-CT airway analysis software to assess a patient with severe persistent bronchial asthma treated with bronchial thermoplasty [J]. *Allergol Int*, 2017, 66(3): 501-503.
- [22] THOMEN R P, SHESHADRI A, QUIRK J D, 等. 严重哮喘病人的支气管热成形术后局部通气变化的³He-MR和CT表现 [J]. *国际医学放射学杂志*, 2015, 38(2): 172.
- THOMEN R P, SHESHADRI A, QUIRK J D, et al. Regional ventilation changes in severe asthma after bronchial thermoplasty with ³He-MR imaging and CT [J]. *International Journal of Medical Radiology*, 2015, 38(2): 172.
- [23] BROWN R H, HENDERSON R J, SUGAR E A, et al. Reproducibility of airway luminal size in asthma measured by HRCT [J]. *J Appl Physiol*, 2017, 123(4): 876-883.
- [24] 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*, 2016, 139(4): 1176-1185.
- [25] PRETOLANI M, DOMBRET M C, THABUT G, et al. Reduction of airway smooth muscle mass by bronchial thermoplasty in patients with severe asthma [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191(10): 1208-1209.
- [26] DENNER D R, DOEING D C, HOGARTH D K, et al. Airway inflammation after bronchial thermoplasty for severe asthma [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2015, 12(9): 1302-1309.
- [27] WANG Q, LI H, YAO Y, et al. HB-EGF-promoted airway smooth muscle cells and their progenitor migration contribute to airway smooth muscle remodeling in asthmatic mouse [J]. *J Immunol*, 2016, 196(5): 2361-2367.
- [28] DOEING D C, HUSAIN A N, NAURECKAS E T, et al. Bronchial thermoplasty failure in severe persistent asthma: a case report [J]. *J Asthma*, 2013, 50(7): 799-801.
- [29] GORDON I O, HUSAIN A N, CHARBENEAU J, et al. Endobronchial biopsy: a guide for asthma therapy selection in the era of bronchial thermoplasty [J]. *J Asthma*, 2013, 50(6): 634-641.
- [30] PAHUS L, ALAGHA K, SOFALVI T, et al. External validity of randomized controlled trials in severe asthma [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 192(2): 259-261.

(编辑:薛泽玲)