·REVIEW· ·综 述·



DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2022.210120

肺气肿的支气管镜介入治疗现状

陈伶俐1,李毅2,潘频华1

(1. 中南大学湘雅医院呼吸内科,国家呼吸系统疾病临床医学研究中心分中心,长沙 410008; 2. 呼吸疾病智能诊疗技术湖南省工程研究中心,长沙 410008)

[摘要] 肺气肿是一种可进展为慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)的肺部疾病表型,发病机制复杂,与吸烟、感染、基因突变及空气污染等密切相关。肺部终末细支气管远端的气道弹性减退、过度膨胀、充气,伴有气道壁的破坏是肺气肿的典型病理状态。随着 COPD 发病率及病死率逐年上升,肺气肿的治疗成为了研究热点。针对肺气肿的药物治疗疗效有限,目前主要依靠手术治疗。通过手术切除病变肺组织(肺减容术)的方法自 20 世纪 50 年代提出后,经美国国家肺气肿治疗实验证实其可有效改善肺功能和提高运动耐力,但创面大、病死率高和花费昂贵等问题使其临床获益降低。近年来联合支气管镜技术的肺减容术,包括支气管镜单向阀技术、支气管镜线圈、生物胶封堵、经支气管镜热蒸汽消融术等,在保证有效性的前提下具备微创、病死率低和并发症少等优点。因此总结肺气肿的介入治疗技术现状,归纳各种介入治疗技术的特点和适用人群,可为患者尽早转诊和临床医生决策提供理论支持。

[关键词] 肺气肿; 经支气管镜肺减容术; 单向阀; 线圈; 热蒸汽消融

Current status of interventional therapy for pulmonary emphysema with bronchoscopy

CHEN Lingli¹, LI Yi², PAN Pinhua¹

(1. Department of Respiratory Medicine, Branch of National Clinical Research Center for Respiratory Disease, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008; 2. Hunan Engineering Research Center for Intelligent Diagnosis and Treatment of Respiratory Disease, Changsha 410008, China)

ABSTRACT

Pulmonary emphysema is one of phenotypes of lung disease that can progress to chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The pathogenesis is unknown, which may be closely related to smoking, infection, gene mutation, and air pollution. Pathological

收稿日期(Date of reception): 2021-02-28

第一作者(First author): 陈伶俐, Email: 1815483328@qq.com, ORCID: 0000-0002-5605-904X

通信作者(Corresponding author): 潘频华, Email: pinhuapan668@csu.edu.cn, ORCID: 0000-0001-5883-0531

基金项目(Foundation item): 国家自然科学基金(81770080)。 This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81770080).

features of emphysema include the decreased airway elasticity at the distal end of the bronchioles and over-hyperinflation. As the incidence and mortality of COPD increase, emphysema has become the focus of research. The efficacy of drugs for COPD is limited, and currently the treatment of emphysema mainly depends on surgery. Since the concept of lung volume reduction surgery was proposed in the 1990s, many studies have confirmed improvement of lung function and exercise capacity, but the large wound, high mortality, and high cost have reduced its benefits. Lung volume reduction surgery with bronchoscopy technology, including valves, coils, sclerosants, vapor thermal ablation, etc., has the advantages of minimal invasive and decreased mortality under the basis of effectiveness. This article aims to review the current status of interventional therapy for pulmonary emphysema with bronchoscopy, compare and summarize the characteristics and applicable populations of interventional therapy, and provide theoretical support for patients' early referral and clinicians' decision-making.

KEY WORDS

pulmonary emphysema; bronchoscopy lung volume reduction; one-way valves; coils; vapor thermal ablation

肺气肿是一种可造成慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)的公认肺部疾 病表型,发病机制不明,可由各种原因造成不可逆 的、以肺部远端终末细支气管弹性丧失、过度膨胀 为特征的病理状态。据世界卫生组织报告,全球有 超过10亿人口饱受慢性呼吸道疾病的折磨,2020年 COPD 成为世界第3大死亡原因[1]。鉴于 COPD 的发 病率和病死率明显上升, 肺气肿的治疗也成为了研 究热点。肺气肿损害肺功能的主要病理生理机制包 括:1)气肿周围的正常肺组织外压性膨胀不全或气道 陷闭; 2)通气/灌注比例失调; 3)膈肌低平且活动度受 限; 4)无效腔通气; 5)肺循环血管受压导致肺动脉压 升高等。继发于慢性呼吸道基础疾病的肺气肿的推 荐治疗方案包括戒烟、肺康复、疫苗接种等。COPD 常规治疗药物包括长效和短效β2受体激动剂及抗胆 碱能药物,并不适用于以肺气肿为主要表型的患者。 肺减容手术(lung volume reduction surgery, LVRS)旨 在切除病变肺气肿组织, 以达到治疗目的。美国国 家肺气肿治疗实验(National Emphysema Treatment Trial, NETT)结果表明: LVRS 较药物治疗可明显改 善肺功能和提高运动耐力,但存在创伤大、恢复慢、 病死率高[2]、禁忌症及并发症多等缺点,其临床获益 降低[3-5]。在过去的十年中,经支气管镜肺减容术 (bronchoscopic lung volume reduction, BLVR)逐渐发 展并应用于肺气肿的微创介入治疗。BLVR与LVRS 疗效相当,但并发症及术后死亡风险明显降低,已

被COPD指南列为推荐治疗方案。

1 LVRS

LVRS 最初由 Brantigan 等[6]于 1957年提出。 LVRS的机制为通过切除部分无功能的肺组织来提高 肺组织的弹性回缩力和横膈的运动功能, 切除无血 流灌注的肺气肿区域,使通气/血流重新分配,改善 通气/血流比。LVRS能明显改善肺功能和运动耐力, 但由于早期病死率高和存在术后肺动脉高压、手术 切缘长期漏气等严重并发症,其应用受限。胸腔镜 技术最早可追溯到20世纪90年代初期,视频技术和 内镜技术的进步与发展促使胸外科和呼吸介入医生 重新投入对微创胸腔诊疗的研究。内科胸腔镜包括 硬式胸腔镜和软式胸腔镜,不同于胸外科使用的电 视胸腔镜,内科胸腔镜是在局部麻醉的情况下,由 呼吸内科医生在内镜室或手术室内直接将工具经肋 间插入胸膜腔,通过显示屏直视对胸腔内病变进行 活检或治疗。内科胸腔镜技术适应证广,除肺气肿 切除术外, 亦可对胸腔积液、胸膜疾病、肺癌、肺 脓肿等肺部疾病作出诊治。内科胸腔镜适用于年老 体弱、心肺功能差及不能耐受常规开胸手术的患者, 具有创伤小、费用低、疗效好等优势, 但其常见并 发症包括胸痛、出血、皮下气肿、术后发热、低血 压等[7],同时存在对深部肺气肿和弥漫性肺气肿诊治 效果不佳的问题。

2 BLVR

BLVR是通过支气管镜技术使过度充气的肺叶产生不张,达到肺减容的目的,旨在明显改善肺气肿患者的肺功能、运动耐力和生活质量。当前国内外研究较多的BLVR主要包括经支气管镜单向阀技术(one-way endobronchial valves, EBV)、气道旁路支架(airway bypass stents, ABS)、支气管镜线圈(endobronchial coils, EBC)、生物胶或密封剂封堵术(sealants)、经支气管镜热蒸汽消融术(bronchoscopy

thermal vapor ablation, BTVA)、靶向肺去神经术 (targeted lung denervation, TLD)和液氮计量冷冻喷雾 (liquid nitrogen metered cryospray, LNMC)等。根据 各种BLVR的作用机制,大致可将其分为3类:一为支气管阻断治疗,包括EBV、EBC,通过阻断靶肺区域的亚段支气管,使过度膨胀的肺泡逐渐萎陷和肺不张;二为支气管硬化治疗,包括生物胶/密封剂封堵术和BTVA,人为导致肺炎症和纤维化,达到肺减容的目的;三为其他治疗,包括ABS、TLD、LNMC。7种BLVRs的特点详见表1。

表1 常见的经支气管镜肺减容术的主要区别

Table 1 Main differences of common bronchoscopy lung volume reduction

种类	操作可逆性	适应证	并发症	疗效
支气管镜单向阀技	可逆	无/低侧支通气、叶间裂完	气胸、单向阀移位、COPD	显著改善肺功能、运
术(EBV)		整、异质性肺气肿/COPD	急性加重、肺炎、气胸	动耐力和生活质量
支气管线圈(EBC)	不可逆	过度充气;同质性肺气肿;	COPD急性加重、肺炎、	显著改善肺功能、运
		伴侧支通气的异质性肺气肿	气胸及胸痛	动耐力和生活质量
生物胶/密封剂封	不可逆	单叶局部治疗(同质和异质性	急性炎症反应,包括发热、呼吸	有效改善肺功能、运
堵术(sealants)		肺气肿/COPD)	困难、胸痛和/或炎症标志物升高	动耐力和生活质量
经支气管镜热蒸汽	不可逆	上叶异质性肺气肿/COPD	COPD急性加重、肺炎、咯血	有效改善肺功能、运
消融术(BTVA)				动耐力和生活质量
气道旁路支架	不可逆	伴侧支通气的同质或异质性	支架咳出、移位、堵塞, 肺炎、	疗效不确切, 在所有
(ABS)		肺气肿/COPD	持续咳嗽	BLVR中疗效最差
靶向肺去神经术	不可逆	弥漫性肺气肿	COPD加重、呼吸急促、喘息	未知
(TLD)				
液氮计量冷冻喷雾	不可逆	慢性支气管炎型COPD	气胸、气压伤、COPD加重、咯血	未知
(LNMC)				

COPD:慢性阻塞性肺病。

2.1 EBV

EBV是内镜操作中唯一可逆的BLVR,国外开展的多项随机对照试验(包括 VENT、BeLieVeR-HIFi、STELVIO、TRANSFORM、IMPACT、LIBERATE、EMPROVE等研究)^[8-14]均验证了EBV的有效性和安全性。EBV的机制是通过支气管镜在目标肺叶支气管内放置单向阀,呼气相单向阀打开,气体排出,吸气相单向阀关闭,气体无法进入,从而促使靶肺组织逐渐萎陷、不张,达到微创、肺减容的目的。单向阀可允许分泌物和气体从远端肺组织排出,但阻止气体进入远端肺组织,从而避免阻塞性肺炎的发生。目前主要有2种类型的单向阀:鸭嘴形单向阀和伞形单向阀。两种单向阀的比较见表2。

VENT研究是迄今为止规模最大的评估鸭嘴形单

向阀在异质性肺气肿患者中的疗效和安全性的随机对照研究,并对美国(n=321)和欧洲(n=171)人组患者的结果分别进行了报告^[8]。有效性结局指标包括第 1 秒用力呼气量(forced expiratory volume in one second, FEV1)、6 min 步 行 距 离 (6-min walk distance, 6MWD)和圣乔治呼吸问卷(St. George's Respiratory Questionnaire,SGRQ)评分的变化百分比。结果表明:6个月时美国队列中鸭嘴形单向阀组与对照组的FEV1、6MWD、SGRQ评分组间差异分别为+6.8%(P=0.005)、+19.1 m(P=0.02)、-3.4(P=0.04),欧洲队列中2组FEV1、6MWD、SGRQ评分差异分别为+6.5%(P=0.067)、+5 m(P=0.696)、-4.7(P=0.047)。其中欧洲队列研究规模较小,不足以支持对结局指标进行可靠的统计分析,是造成结果无统计学意义的原因。

Post hoc 分析表明: 叶间裂的完整性是患者接受鸭嘴形单向阀治疗后 FEV1 反应性更好的独立预测因素。安全性方面: VENT研究报告了3个月时美国队列中鸭嘴形单向阀组 COPD 恶化需住院治疗的患者比例(7.9% vs 1.1%)和咯血的患者比例(6.1% vs 0%)较对照组增加,欧洲队列中鸭嘴形单向阀组 COPD 恶化率和咯血比率增加但无统计学意义; 12个月时美国和欧

洲队列中鸭嘴形单向阀组远端肺炎的发生率分别为4.2%和6.3%,气胸的发生率分别为4.2%和4.5%,美国队列中鸭嘴形单向阀组4.7%的患者发生单向阀移行和误吸。VENT研究表明鸭嘴形单向阀可轻度改善患者的肺功能、运动耐量和生活质量,安全性处于临床可接受范围内。

表2 鸭嘴形单向阀与伞形单向阀的区别

Table 2 Differences between duck beak flap and umbrella flap

区别点	鸭嘴形单向阀	伞形单向阀	
组成结构	镍钛合金内覆盖硅树脂膜,自膨胀系统连接单向鸭嘴状	镍钛合金构成基本框架,远端有5个固定锚,用于	
	单向阀	固定在支气管壁上,近端为呈放射状张开的支架,	
		表面由高分子聚合物薄膜覆盖并形成伞状结构	
代表	EBV(Zephyr)	IBV(Spiration)	
规格	2种不同的直径(4.0和5.5 mm),分别适应直径4.0~	3种不同直径(5.0、6.0、7.0 mm), 分别适用不同的	
	7.0 mm和5.5~8.5 mm的气道	支气管	
引流效果	较差	较好	
操作可逆性	可轻易移除	可轻易移除	
并发症	气胸及分泌物阻塞、支架移位、装置咳出、持续性咳嗽	气胸、支架移位、装置咳出、持续性咳嗽	
临床疗效	好	差	

BeLieVeR-HIFi 研究[9]和 STELVIO 研究[10] 为两项 小样本、单中心随机对照试验, 其结果显示鸭嘴形 单向阀在叶间裂完整、无侧支通气的严重异质性肺 气肿患者中的疗效良好。BeLieVeR-HIFi研究中50名 受试者按1:1的比例随机分配到鸭嘴形单向阀组和假 手术组(对照组), 术后3个月鸭嘴形单向阀组FEV1 改善15%以上的患者占比为8.77%,对照组为2.88% (P=0.0326)。鸭嘴形单向阀组发生COPD恶化的患者 16例,对照组20例,鸭嘴形单向阀组2例死亡、2例 气胸和2例肺炎。值得注意的是,在该研究中,鸭嘴 形单向阀组4例患者经Chartis系统评估后显示存在侧 支通气, 若排除这4例患者的数据, 鸭嘴形单向阀可 明显改善FEV1、6MWD。STELVIO研究中68名受 试者按1:1的比例随机分配到鸭嘴形单向阀组和对照 组,主要结局指标包括6个月时FEV1、用力肺活量 (forced vital capacity, FVC)、6MWD的变化, 结果显 示鸭嘴形单向阀组FEV1比对照组增加140 mL, FVC 增加347 mL, 6MWD增加74 m, 所有结果均具有统 计学意义。术后6个月鸭嘴形单向阀组发生23例严 重不良事件,对照组发生5例(P<0.001)。鸭嘴形单向 阀组中严重不良事件包括气胸(18%)、需更换(12%) 和移除(15%)鸭嘴形单向阀。

TRANSFORM 研究[11]同样调查了鸭嘴形单向阀

在无侧支通气、严重异质性肺气肿患者中的有效性和安全性。97名受试者以2:1的比例随机分配到鸭嘴形单向阀组(n=65)或标准治疗(SoC)组(n=32),结果显示:在3个月时,55.4%的鸭嘴形单向阀和6.5%的SoC受试者的FEV1改善(>12%,P<0.001);6个月时,鸭嘴形单向阀组FEV1的改善为56.3%,而SoC组为3.2%(P<0.001);89.8%的鸭嘴形单向阀受试者的目标肺叶体积减少量≥350 mL,为(1.09±0.62) L(P<0.001);6个月时鸭嘴形单向阀和SoC的组间差异在统计学和临床上均具有意义,ΔΕΒV-SoC的残气量(residual volume, RV)为-700 mL,6MWD为+78.7 m,SGRQ评分为-6.5,体重指数、气流阻塞、呼吸困难和运动能力(BODE)指数为-1.8分。气胸是最常见的不良事件,发生率为29.2%。

2016年的 IMPACT 研究^[12]调查了鸭嘴形单向阀在无侧支通气的同质性肺气肿患者中的有效性和安全性。93 名受试者被随机分配到鸭嘴形单向阀组(*n*=43)或 SoC 组(*n*=50),测量终点包括 FEV1、SGRQ 评分、6MWD,以及目标肺叶减少体积的变化。结果表明鸭嘴形单向阀组中 FEV1 与基线时相比改善了(13.7±28.2)%,SoC 组为(-3.2±13.0)%,差异有统计学意义。SGRQ评分、6MWD、RV 等指标也均有明显改善。从安全性上看,鸭嘴形单向阀组气胸的发生率

为25.6%。这提示鸭嘴形单向阀同样适用于无侧支通 气的同质性肺气肿患者。

最新的LIBERATE^[13]肯定了鸭嘴形单向阀在异质性、无侧支通气肺气肿患者中的良好疗效。LIBERATE研究中192名受试者随访12个月后,鸭嘴形单向阀组可明显改善FEV1(+106 mL,P<0.001)、SGRQ评分(-7.05,P=0.004)、6MWD(+39.31 m,P=0.002)、RV(-522 mL,P<0.001);鸭嘴形单向阀组有4例死亡,34例气胸,其中气胸是最常见的严重不良事件,提示鸭嘴型单向阀的安全性在可接受范围内。

上述研究发现EBV在叶间裂完整、无侧支通气、严重异质性肺气肿患者中的临床获益最高。异质性肺气肿即肺气肿程度不一,高分辨率 CT(high resolution computed tomography,HRCT)影像表现为局部肺组织密度更低,肺纹理更稀疏。Chartis 系统可以判断靶肺叶有无侧支通气[14]。靶肺叶无或低侧支通气是肺气肿治疗成功的关键。术前通过 HRCT、Chartis 评估系统选择患者,是取得良好手术效果的关键。鸭嘴形单向阀最常见的并发症是气胸,此外还易出现支架移位、COPD急性加重、阻塞性肺炎、装置移位、持续性咳嗽等并发症,因此需加强对患者术后的观察及干预。

目前关于伞形单向阀的临床研究相对较少,且 研究的客观生理学指标的改善均不明显。Wood等[15] 的研究显示伞形单向阀组中仅有5%的患者有反应, SGRQ显著改善的比例并未高于对照组, 且比对照组 出现更多严重的不良事件(14.1% vs 3.7%)。2018年欧 洲呼吸协会将IBV® Valve System(IBV)更名为Spiration® Valve System(SVS)。2016年一项来自中国的SVS随 机对照试验[16]显示: 12个月时,接受SVS治疗的66 名患者在FEV1(+40 mL)、SGRQ评分(-3.8)和6MWD (+4.5 m)方面表现出轻度改善。一项多中心、前瞻性 的SVS随机对照试验EMPROVE[17]显示: 172名受试 者以2:1的比例随机分配到SVS组(n=113)和药物组(n= 59), 在6和12个月时, FEV1与基线时相比改善均有 统计学意义,分别为0.101 L(95% 贝叶斯可信区间: 0.060~0.141)和0.099 L(95% 贝叶斯可信区间: 0.048~ 0.151)。除6MWD外,FEV1反应率、目标肺叶减少 体积、SGRQ评分均明显改善;与对照组相比,SVS 治疗6个月后目标肺叶平均体积减少974 mL(52.8%), FEV1 改善; 12 个月时, SVS 组的 FEV1(+99 mL)、 SGRO评分(-9.5)和6MWD(+6.9 m)均改善, 最常见的 并发症是气胸、COPD急性加重。SVS和药物组中严 重不良事件的发生率分别为31.0%和11.9%, SVS组 气胸的发生率为12.4%。这些研究结果表明伞形单向 阀(或SVS)的工作效率不如鸭嘴形单向阀,但是目前

还不知道造成这种差异的原因,有待进一步探究。

2.2 ABS

侧支通气的概念最早由 van Allen 等[18]在 1930年 提出,即气体经非解剖结构流入肺部的能力。人体 内存在3种水平的旁路通道:肺泡内间孔(Khon)、细 支气管肺泡间连接(Lambert)、细支气管内通道 (Martin)[19]。旁路通道的较低阻力有助于气体绕过阻 塞的小气道,从而减轻肺过度充气。肺气肿中由于 气道和肺实质之间的炎性或外力损伤, 肺泡隔的破 坏为侧支通气创造了一个优先路径。如前所述,侧 支通气可降低EBV的治疗效果,而ABS的机制则是: 利用射频消融在肺气肿组织和邻近的大气道间建立 解剖外旁路,并置入药物洗脱支架(防止支架堵塞), 使滞留的空气从过度充气的肺组织中排出。一项欧 洲的随机对照试验[20]显示: 208名患者治疗1个月时, ABS组的肺功能有所改善,但获益并没有持续3、6 和12个月。最近的一项系统评价[21]表明:在BLVR 中, ABS是迄今为止疗效最差的, 且支架置入后咳 出、移位、堵塞等不良事件频发。基于这些原因, ABS未能得到进一步的发展。

2.3 生物胶/密封剂封堵减容术

生物胶/密封剂封堵减容术的机制是将密封剂(如 AeriSeal),在支气管镜的引导下通过专用的注射装置 注射到过度充气的目标肺组织, 人为地造成局部炎 症及纤维化, 使靶区肺组织萎缩伴灶性纤维化、瘢 痕形成,达到减少肺容量的目的[22]。AeriSeal可堵塞 与肺气肿相交通的小气道和旁路通道,使肺泡壁发 生炎症和纤维化,导致肺气肿萎缩、肺不张。硬化 剂种类繁多,已报道的有高分子聚合物、医用生物 凝胶、鱼肝油酸钠、纤维蛋白黏合剂、自体血及凝 血酶、纤维蛋白酶、白细胞介素等多种类型,目前 常用的为前3种。自2017年以来有关该研究没有新 的数据发布,最早的有关AeriSeal的研究[23]显示:在 25 例以上肺叶为主的晚期异质性肺气肿患者中, AeriSeal 可有效改善呼吸力学及运动耐量, 但在治疗 后8~24 h, 易出现急性炎症反应等并发症,包括呼吸 困难、发热、胸痛等。因此在开始 AeriSeal 治疗之 前,建议采用抗生素和皮质激素进行预防性治疗。 随后2015年开展了目前为止规模最大的多中心随机 对照试验[24],结果表明:3个月时AeriSeal组FEV1改 善为+11.4%, 药物组为-2.1%(P=0.0037), AeriSeal组 SGRQ 评分为-11 U, 药物组为-4 U(P=0.026), AeriSeal 组呼吸困难问卷评分(the modified British Medical Research Council, mMRC)为-1 U, 药物组 为 0 U(P=0.005)。6个月时,AeriSeal 组 FEV1 改善为 +18.9%,药物组为 1.3%(P=0.043),AeriSeal 组 SGRQ 评分为 -12 U,药物组为 -3 U(P=0.0072)。AeriSeal组在第 3 和 6 个月时肺功能、呼吸困难评分和生活质量显著改善,且无论是否存在侧支通气,AeriSeal均可改善以严重上叶肺气肿为主患者的肺功能、运动能力和生活质量。总的来说,AeriSeal可有效封堵肺气肿,且成本较低,符合发展中国家的国情,但AeriSeal可逆性差,若闭塞气道远端分泌物不能有效引流,可能引起局部感染。在开展下一次大规模临床试验之前,仍有一些问题需要注意,如如何预防和减少相关炎症反应,应用化学物质在肺内诱导产生的瘢痕组织是否具有潜在恶变风险,如何降低不良事件发生和保证临床试验的安全性等。

2.4 BTVA

BTVA 是利用热蒸汽对靶肺区域造成损伤,局部诱导靶肺叶产生非感染性炎症,引起不可逆的细支气管和肺纤维化性修复,形成瘢痕,从而起到有针对性地减少肺气肿组织的作用。由于BTVA 存在造成靶肺周围正常肺组织热损伤、血流减少和炎症的风险,术前需要根据胸部HRCT进行密度测量,评估靶肺叶组织/空气比,根据估测的靶肺叶的质量计算每个亚段所需输送的蒸汽能量。2012年一项纳入了44名以上叶为主的异质性肺气肿患者的单臂研究[25]表明:术前CT评估显示38名受试者存在叶间裂不完整的情况,BTVA术后叶间裂不完整性与观测结局指标的相关性FEV1为0.17,肺体积减少为-0.27,SGRQ评分为-0.10,6MWD为0,RV为-0.18,这说明不同于EBV,叶间裂的完整性不影响BTVA诱导的肺容量减少和临床结局改善。

2016年 STEP-UP 试验^[26-27]结果显示:与药物组相比,BTVA组随访6个月后 FEV1和 SGRQ 评分的平均改善分别为14.7%和-9.7,RV平均减少237 mL,差异具有统计学意义,两组不良事件发生率相当(16%和17%),BTVA组最严重的不良反应是肺炎(18%)和 COPD恶化(24%);随访12个月后,肺功能相对于基线水平持续改善,FEV1的受益幅度略小于6个月时,生活质量随时间持续改善,目标肺叶的体积减少42%,相邻的健康肺叶扩大11%。STEP-UP试验同时强调,BTVA的疗效局限于节段性上肺叶异质性病变患者,肺纤维化的程度与肺减容效果成正比,侧支通气的存在不影响BTVA的疗效。除肺炎和COPD急性加重外,BTVA的其他常见并发症还包括呼吸道感染和咯血。值得注意的是,BTVA术后气胸的发生率(2%)明显低于EBV或EBC,是一项具有应

用前景的BLVR。

2.5 EBC

EBC的机制是通过支气管镜将一种镍钛记忆合 金线圈置入亚段支气管, 当线圈恢复其原始形状时, 可使目标支气管扭曲并完全压缩以实现肺不张。EBC 技术的相关研究起步较晚,但其可行、安全且有效。 最近发布的 RESET 研究[28]、REVOLENS 研究[29]和 RENEW 研究[30]结果表明: EBC 植入术可明显改善患 者生活质量、肺功能和运动能力,差异具有统计学 和临床意义。其中RESET研究调查了46名受试者治 疗后90d的SGRQ评分变化,EBC组和对照组SGRQ 评分组间差异为-8.36(P=0.04),严重不良事件的组间 差异无统计学意义。REVOLENS 试验招募了100名 患者,与SoC组比较,随访2年后,EBC组RV、 SGRQ评分下降,差异具有统计学意义,而6MWD 和 FEV1 差异无统计学意义, EBC 组有 4 例患者死 亡, SoC组3例, 较为安全。RENEW研究中315名 受试者随机分到 EBC 组(n=158)或 SoC 组(n=157),结 果表明: EBC 组相较 SoC 组的 FEV1 升高(+15.2%)、 RV 降低(-0.57 L)、SGRQ 评分增加(-12), 差异均有 统计学意义。EBC置入3个月后重大不良事件的发生 率(34.8%)远高于SoC组(19.1%), 主要并发症为气胸 (EBC和SoC组分别为9.7%和0.6%)、轻度咯血(<5 mL)、 肺炎(EBC 组为 20.0%, SoC 组 4.5%)等。RENEW 研 究表明 EBC 不受侧支通气的影响,适用于同质和异 质性肺气肿。EBC治疗较常规治疗适度改善了肺功 能、活动耐量和生活质量,但发生重大并发症的可 能性更大,一旦发生这些并发症,EBC很难被移除。 EBC 的长期疗效及安全性,尤其是永久植入的潜在 安全问题,有待更多的试验研究和长期随访论证。

2.6 TLD

TLD的理论来源于几十年前提出的外科肺去神经术,但外科肺去神经术后患者肺功能并未有稳定的改善。2015年 Slebos等[31]采用一种能够引起靶向肺去神经的微创内窥镜系统,该系统允许通过射频能量释放系统破坏副交感神经支气管神经分布,从而减少气道中的乙酰胆碱,具有永久的抗胆碱能作用。乙酰胆碱是气道中的主要副交感神经递质,其与M3受体结合导致支气管平滑肌收缩。阻断肺副交感神经可能减轻气道炎症并改善慢性阻塞性肺气肿患者的肺功能和症状。TLD给弥漫性肺气肿表型的患者带来了治疗希望,但目前缺少大规模随机对照研究,其实际有效性和安全性尚未可知。

2.7 LNMC

LNMC是一种新型的技术,该技术的机制为经内窥镜向气道内输送液氮,以引起慢性支气管炎患者的气道壁黏膜层 0.1 至 0.5 mm 深度的上皮组织冷冻消融。LNMC技术首先诱导增生的杯状细胞和过多的黏膜下腺体急性坏死,随后促进气道愈合和正常上皮再生^[32-33]。LNMC对慢性支气管炎 COPD 表型的患者有潜在的疗效,目前尚需要更多的临床研究证实 LNMC 的有效性、安全性及可行性,以及明确其适应证和禁忌证。

3 结 语

肺气肿是肺部的常见疾病, 多继发于慢性呼吸 道疾病,如肺炎、肺气肿、支气管哮喘等,难以自 愈。临床上有症状的肺气肿常需手术治疗。传统的 手术治疗存在多种并发症,部分患者因心肺功能太 差而不能耐受手术。BLVR以其微创、安全、有效的 特点为肺气肿治疗提供了新方案。不同方法的选择 通常取决于肺气肿的分布和侧支通气的程度,同时 基于最大疗效和避免并发症的综合考虑。目前的证 据表明: EBV适用于同质性或异质性肺气肿患者, 且在无侧支通气、叶间裂完整的异质性肺气肿患者 中临床获益最大; EBC适用于过度充气(RV>225%)、 不符合EBV治疗标准的患者即重度同质性肺气肿或 伴有侧支通气的异质性肺气肿患者; BTVA适用于上 叶肺气肿、FEV1预测值介于20%到45%、RV>175% 且一氧化碳弥散能力的预测值≥20%的肺气肿患者; 生物胶或密封剂封堵术适用于气肿局限于单叶内, 不适合对整个肺叶进行治疗的患者。由于TLD、 LNMC疗效未知,尚不清楚其最佳适用人群。ABS 已被证实疗效甚微,应用受限。综上所述,EBV和 EBC 治疗肺气肿疗效显著,为难治性、复发性肺气 肿患者带来了希望,未来还需开展更多临床试验并 随访以明确TLD和LNMC的长期疗效和安全性。

作者贡献声明: 陈伶俐、李毅 论文构想、撰写; 潘频华、李毅 论文修改。所有作者阅读并同意最 终的文本。

利益冲突声明: 作者声称无任何利益冲突。

参考文献

López-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD
[J]. Respirology, 2016, 21(1): 14-23. https://doi.org/10.1111/resp.12660.

- [2] Lefrak SS, Yusen RD, Trulock EP, et al. Recent advances in surgery for emphysema[J]. Annu Rev Med, 1997, 48: 387-398. https://doi.org/10.1146/annurev.med.48.1.387.
- [3] Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema[J]. N Engl J Med, 2003, 348 (21): 2059-2073. https://doi.org/10.1056/NEJMoa030287.
- [4] Ramsey SD, Berry K, Etzioni R, et al. Cost effectiveness of lung-volume-reduction surgery for patients with severe emphysema[J]. N Engl J Med, 2003, 348(21): 2092-2102. https:// doi.org/10.1056/NEJMsa030448.
- [5] National Emphysema Treatment Trial Research Group, Fishman A, Fessler H, et al. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery[J]. N Engl J Med, 2001, 345 (15): 1075-1083. https://doi.org/10.1056/NEJMoa11798.
- [6] Brantigan OC, Mueller E. Surgical treatment of pulmonary emphysema[J]. Am Surg, 1957, 23(9): 789-804. https://pubmed. ncbi.nlm.nih.gov/13470332/
- [7] Tassi GF, Davies RJO, Noppen M. Advanced techniques in medical thoracoscopy[J]. Eur Respir J, 2006, 28(5): 1051-1059. https://doi.org/10.1183/09031936.00014106.
- [8] Herth FJF, Noppen M, Valipour A, et al. Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort [J]. Eur Respir J, 2012, 39(6): 1334-1342. https://doi. org/ 10.1183/09031936.00161611.
- [9] Davey C, Zoumot Z, Jordan S, et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HIFi study): a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2015, 386(9998): 1066-1073. https://doi.org/10.1016/ S0140-6736(15)60001-0.
- [10] Klooster K, ten Hacken NHT, Hartman JE, et al. Endobronchial valves for emphysema without interlobar collateral ventilation[J]. N Engl J Med, 2015, 373(24): 2325-2335. https://doi.org/10.1056/nejmoa1507807.
- [11] Kemp SV, Slebos DJ, Kirk A, et al. A multicenter randomized controlled trial of zephyr endobronchial valve treatment in heterogeneous emphysema (TRANSFORM) [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 196(12): 1535-1543. https://doi. org/ 10.1164/rccm.201707-1327OC.
- [12] Valipour A, Slebos DJ, Herth F, et al. Endobronchial valve therapy in patients with homogeneous emphysema. results from the IMPACT study[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 194(9): 1073-1082. https://doi. org/10.1164/rccm. 201607-1383OC.
- [13] Kemp SV, Slebos DJ, Kirk A, et al. A multicenter randomized controlled trial of zephyr endobronchial valve treatment in heterogeneous emphysema (TRANSFORM) [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 196(12): 1535-1543. https://doi. org/ 10.1164/rccm.201707-1327OC.
- [14] Herth FJF, Eberhardt R, Gompelmann D, et al. Radiological and clinical outcomes of using Chartis™ to plan endobronchial valve treatment[J]. Eur Respir J, 2013, 41(2): 302-308. https:// doi.org/10.1183/09031936.00015312.
- [15] Wood DE, Nader DA, Springmeyer SC, et al. The IBV Valve trial: a multicenter, randomized, double-blind trial of

- endobronchial therapy for severe emphysema[J]. J Bronchol Interv Pulmonol, 2014, 21(4): 288-297. https://doi.org/10.1097/ LBR.00000000000000110.
- [16] Li SY, Wang GF, Wang CH, et al. The REACH trial: a randomized controlled trial assessing the safety and effectiveness of the Spiration® valve system in the treatment of severe emphysema[J]. Respir Int Rev Thorac Dis, 2019, 97(5): 416-427. https://doi.org/10.1159/000494327.
- [17] Criner GJ, Delage A, Voelker K, et al. Improving lung function in severe heterogenous emphysema with the spiration valve system (EMPROVE). A multicenter, open-label randomized controlled clinical trial[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200(11): 1354-1362. https://doi. org/10.1164/rccm. 201902-0383OC.
- [18] van Allen CM, Lindskog GE, Richter HG. Gaseous interchange between adjacent lung lobules[J]. Yale J Biol Med, 1930, 2(4): 297-300.
- [19] Gompelmann D, Eberhardt R, Herth FJ. Collateral ventilation [J]. Respiration, 2013, 85(6): 515-520. https://doi.org/10.1159/ 000348269.
- [20] Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PFG, et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with exhale airway stents for emphysema (EASE trial): randomised, sham-controlled, multicentre trial[J]. Lancet, 2011, 378(9795): 997-1005. https://doi. org/10.1016/S0140-6736(11)61050-7.
- [21] Rustagi N, Singh S, Dutt N, et al. Efficacy and safety of stent, valves, vapour ablation, coils and sealant therapies in advanced emphysema: a meta-analysis[J]. Turk Thorac J, 2019, 20(1): 43-60. https://doi.org/10.5152/TurkThoracJ.2018.18062.
- [22] Herth FJ, Eberhardt R, Ingenito EP, et al. Assessment of a novel lung sealant for performing endoscopic volume reduction therapy in patients with advanced emphysema[J]. Expert Rev Med Devices, 2011, 8(3): 307-12. https://doi. org/10.1586/ erd.11.10.
- [23] Herth FJF, Gompelmann D, Stanzel F, et al. Treatment of advanced emphysema with emphysematous lung sealant (AeriSeal®)[J]. Respiration, 2011, 82(1): 36-45. https://doi.org/ 10.1159/000322649.
- [24] Come CE, Kramer MR, Dransfield MT, et al. A randomised trial of lung sealant versus medical therapy for advanced emphysema[J]. Eur Respir J, 2015, 46(3): 651-662. https://doi. org/10.1183/09031936.00205614.
- [25] Gompelmann D, Heussel CP, Eberhardt R, et al. Efficacy of

bronchoscopic thermal vapor ablation and lobar fissure completeness in patients with heterogeneous emphysema[J]. Respiration, 2012, 83(5): 400-406. https://doi. org/10.1159/000336239.

- [26] Herth FJF, Valipour A, Shah PL, et al. Segmental volume reduction using thermal vapour ablation in patients with severe emphysema: 6-month results of the multicentre, parallel-group, open-label, randomised controlled STEP-UP trial[J]. Lancet Respir Med, 2016, 4(3): 185-193. https://doi. org/10.1016/ S2213-2600(16)00045-X.
- [27] Shah PL, Gompelmann D, Valipour A, et al. Thermal vapour ablation to reduce segmental volume in patients with severe emphysema: step-UP 12 month results[J/OL]. Lancet Respir Med, 2016, 4(9): e44-e45[2019-12-14]. https://doi.org/10.1016/ S2213-2600(16)30199-0.
- [28] Shah PL, Zoumot Z, Singh S, et al. Endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation (RESET): a randomised controlled trial[J]. Lancet Respir Med, 2013, 1 (3): 233-240. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70047-X.
- [29] Deslée G, Mal H, Dutau H, et al. Lung volume reduction coil treatment vs usual care in patients with severe emphysema: the REVOLENS randomized clinical trial[J]. JAMA, 2016, 315(2): 175-184. https://doi.org/10.1001/jama.2015.17821.
- [30] Sciurba FC, Criner GJ, Strange C, et al. Effect of endobronchial coils vs usual care on exercise tolerance in patients with severe emphysema: the RENEW randomized clinical trial[J]. JAMA, 2016, 315(20): 2178-2189. https://doi. org/10.1001/jama.2016.6261.
- [31] Slebos DJ, Klooster K, Koegelenberg CFN, et al. Targeted lung denervation for moderate to severe COPD: a pilot study[J]. Thorax, 2015, 70(5): 411-419. https://doi. org/10.1136/ thoraxjnl-2014-206146.
- [32] Slebos DJ, Breen D, Coad J, et al. Safety and histological effect of liquid nitrogen metered spray cryotherapy in the lung [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 196(10): 1351-1352. https://doi.org/10.1164/rccm.201611-2220LE.
- [33] Mulcahey TI, Coad JE, Fan WL, et al. Metered Cryospray[™]: a novel uniform, controlled, and consistent *in vivo* application of liquid nitrogen cryogenic spray[J]. Med Devices (Auckl), 2017, 10: 29-41. https://doi.org/10.2147/MDER.S124098.

(本文编辑 彭敏宁)

本文引用: 陈伶俐, 李毅, 潘频华. 肺气肿的支气管镜介入治疗现状[J]. 中南大学学报(医学版), 2022, 47(5): 665-672. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2022.210120

Cite this article as: CHEN Lingli, LI Yi, PAN Pinhua. Current status of interventional therapy for pulmonary emphysema with bronchoscopy[J]. Journal of Central South University. Medical Science, 2022, 47(5): 665-672. DOI: 10.11817/j. issn. 1672-7347.2022.210120