

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180350

# 支气管热成形术治疗难治性支气管哮喘的研究进展

毛若琳, 陈智鸿, 朱 蕾\*

复旦大学附属中山医院呼吸内科, 上海 200032

**[摘要]** 支气管热成形术(bronchial thermoplasty, BT)是一种新兴非药物治疗手段,通过可控的射频热量消融气管壁平滑肌(airway smooth muscle, ASM),可减轻气管收缩,具有较好的疗效且安全性高。目前已被美国食品药品监督管理局(FDA)和我国国家食品药品监督管理总局(CFDA)批准用于难治性支气管哮喘的临床治疗。本文就支气管热成形术的工作原理、操作方法和发展现状作一综述。

**[关键词]** 支气管热成形术;难治性支气管哮喘;支气管平滑肌

**[中图分类号]** R 562.2<sup>+</sup>5 **[文献标志码]** A

## Research progress of bronchial thermoplasty for refractory bronchial asthma

MAO Ruo-lin, CHEN Zhi-hong, ZHU Lei\*

Department of Respiratory Medicine, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

**[Abstract]** Bronchial thermoplasty (BT) is an emerging non-pharmacological treatment, which could reduce the contraction of the trachea via controlled radiofrequency thermal ablation of the airway smooth muscle (ASM), and has relatively good efficacy and high safety. BT has been approved by the US Food and Drug Administration (FDA) and the China Food and Drug Administration (CFDA) for clinical treatment of refractory bronchial asthma. This article reviews the working principle, operation method, and development status of bronchial thermoplasty.

**[Key Words]** bronchial thermoplasty; refractory bronchial asthma; airway smooth muscle

支气管热成形术(bronchial thermoplasty, BT)通过射频消融支气管平滑肌(airway smooth muscle, ASM)用于支气管哮喘的治疗,但主要针对难治性支气管哮喘,目前已在国内外进行了一些试验研究,并取得了初步的临床效果,现综述如下。

### 1 研究背景

支气管哮喘是一种慢性气管炎症性疾病,大多数患者通过规范药物治疗即能得到控制或较好改善,但仍有5%~10%的患者难以控制<sup>[1]</sup>,严重影响了患者的生活质量,给患者造成较大的社会和经济负担。

目前国内外对于难治性哮喘还没有统一的定义。2010年中华医学会呼吸病学分会哮喘学组将其定义为采用包括吸入性激素和长效 $\beta_2$ 受体激动剂(LABA)两种或更多种的控制药物规范治疗至少

6个月仍不能达到良好控制的哮喘<sup>[1]</sup>;2014年ERS/ATS工作组将其定义为在过去1年内超过50%的时间应用全球哮喘防治倡议(GINA)4~5级治疗方案或全身激素以控制病情发展,或在上述治疗下仍表现为未控制的哮喘<sup>[2]</sup>。在此背景下,多种治疗难治性哮喘的新药物和方法应运而生,其中BT作为首选非药物方法被引入。

### 2 BT的工作原理

炎症诱导的气管重塑是支气管哮喘的重要病理基础,ASM增厚是气管重塑的重要组成部分,其形式包括增殖和肥大。Johnson等<sup>[3]</sup>首次通过体外培养发现哮喘患者的ASM细胞增殖速度要快于非哮喘患者;James等<sup>[4]</sup>发现致命性哮喘的ASM细胞增殖肥大相对于非致命性哮喘更明显。Keglowich和Borger<sup>[5]</sup>发现ASM除产生炎症因子加重气管炎

**[收稿日期]** 2018-04-07 **[接受日期]** 2018-08-30

**[基金项目]** 上海市重中之重临床医学中心和重点学科建设项目(2017ZZ02013),复旦大学附属中山医院临床研究专项基金(2016ZSLC11). Supported by Shanghai Top-Priority Clinical Medical Center and Key Disciplines Construction Program(2017ZZ02013) and Special Fund for Clinical Research of Zhongshan Hospital, Fudan University(2016ZSLC11).

**[作者简介]** 毛若琳, 博士生. E-mail: maoruolin68@163.com

\* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64041990; E-mail: tfzhu@126.com

症外,还能产生促血管生成因子促进气管重塑。

ASM 通常被认为具有保护气管结构、调节气管管径等功能,但 Mitzner 等<sup>[6]</sup>认为其像“肺的阑尾”,是人类已退化的结构,并没有重要的生理作用。因此当其发生病变时,通过某种方式除去即可能治愈疾病。

哮喘虽不能单纯地归结为 ASM 异常,但其收缩引起的支气管痉挛、气流受限是哮喘发作的重要因素。因此,减少气管平滑肌数量可控制甚至治愈哮喘,这也是 BT 的基本原理。

### 3 BT 的操作方法

2010年,美国食品药品监督管理局(FDA)率先批准 BT 用于临床,截至目前国际上还没有任何诊疗指南对 BT 治疗进行规范,临床操作多参考前期试验和结合医生的临床经验。

Alair 系统是目前唯一可用于 BT 操作的装置,由控制系统和导管组成<sup>[7]</sup>。控制系统包括射频控制器、脚踏开关和回流电极;无菌导管直径 1.5 mm,可通过支气管镜到达直径 3~10 mm 的支气管,其顶端有 4 个可伸展的导热电极,通过精准控制射频能量至气管壁,选择性破坏 ASM。治疗时局部温度控制在 65℃左右,每一部位治疗约 10 s,由远及近逐一进行,一次治疗 45~60 min。治疗过程分为 3 个阶段,依次为右肺下叶、左肺下叶和双上肺叶支气管,每次治疗间隔 3 周或以上。右肺中叶因易发生中叶综合征,暂不治疗。

### 4 试验研究与安全性

2004年,Danek 等<sup>[8]</sup>对 11 只健康犬进行 ASM 高温消融实验,发现 65℃和 75℃消融处理后,肺区的 ASM 数量、收缩能力和对乙酰胆碱反应能力均明显下降。术后随访 3 年效果持续,未见 ASM 再生和管腔狭窄、变形或塌陷。同年 Miller 等<sup>[9]</sup>率先对 9 例怀疑或确诊为肺癌、拟行病变肺叶切除术的患者进行了人体 BT 试验。参与者均耐受良好,术后 3 周切除病变肺叶并行病理检查,发现 ASM 明显减少,上皮细胞和腺体可逐渐修复再生。

随后 Cox 等<sup>[10]</sup>对 16 例轻至中度哮喘患者进行了 BT 安全性和可行性非随机化临床试验,受试者分别于术后 12 周、1 年、2 年接受评估。结果显示受试者的呼气流量峰值、无症状天数和气管反应性等均有明显改善,且持续两年。患者耐受良好,无明

显不良反应。但该实验规模较小,没有纳入重度哮喘患者,且缺少对照组。

2007年,Cox 等<sup>[11]</sup>开展了第 1 个 BT 治疗哮喘的随机对照试验(asthma intervention research, AIR),共纳入 112 例 18~65 岁、停用 LABA 两周后症状加重的中重度哮喘患者,并随机分为 BT 组和对照组。结果显示 BT 组 1 年后,患者的晨起呼气流量峰值、哮喘控制问卷(ACQ)评分、哮喘生命质量问卷(AQLQ)评分、无症状天数和急救用药次数均较对照组明显改善,哮喘发作频率显著降低。BT 组术后短时间内不良事件发生较多,但多于 7 d 内缓解,6 周后两组持平。56 例接受 BT 的患者中,有 4 例因呼吸系统症状加重而入院 6 次,其中 1 例出现左下叶不张,1 例出现胸膜炎。Thomson 等<sup>[12]</sup>对 AIR 受试者进行了 5 年随访,结果显示 BT 组在随后的 2~5 年中呼吸系统不良反应、住院次数、急诊发生率较前并没有提高,且用力肺活量(FVC)和第 1 秒用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>)并无改变,提示 BT 对哮喘患者症状改善和生活质量提高有明显且长期的帮助,但需注意短时间内不良事件的发生。

随后 Pavord 等<sup>[13]</sup>开展了第 2 个 BT 的随机对照临床试验(research in severe asthma, RISA),共纳入了 32 例 18~65 岁、大剂量药物治疗后仍有症状的难治性哮喘患者,并随机分为 BT 组和对照组。研究发现在手术 22 周后,BT 组相较于对照组药物使用剂量显著减少,AQLQ 评分和日常生活质量也有明显改善。但 15 例 BT 组患者中,有 4 例因呼吸系统症状加重而入院 7 次,其中 2 例出现部分肺不张,且有 1 例需要支气管镜吸痰治疗。Pavord 等<sup>[14]</sup>对 RISA\_BT 组的 14 例患者进行了 5 年随访,结果显示在术后的 2~5 年中哮喘急性发作和住院次数均明显降低,且肺功能无恶化。该试验结果虽反映了 BT 的效果,但由于未随访对照组,且受试人数较少,试验结果仍受质疑。

上述试验显示,BT 对各级哮喘均可发挥良好的治疗效果,但在试验设计方面存在共同的不足之处,即均未设置假手术组,未能完全排除支气管镜的安慰剂作用。

2009年,Castro 等<sup>[15]</sup>开展了首项多中心随机双盲对照试验(asthma intervention research 2, AIR2),该试验共纳入 288 例 18~65 岁、大剂量药物治疗后的难治性哮喘患者,随机分配 BT 组 190

例和对照组 98 例,均进行了相同的支气管镜插入操作。对照组术后 AQLQ 评分有明显改善,提示支气管镜操作具有一定的安慰剂作用;但 BT 组的 AQLQ 评分改善更为明显,且术后 1 年内人均哮喘发作、急诊次数也明显少于对照组。在治疗期内,BT 组 16 例患者因呼吸系统症状加重入院 19 次,其中 10 次发生在手术后当天,不良事件的发生率高于对照组。主要不良反应包括哮喘恶化、节段性肺不张、下呼吸道感染、低 FEV<sub>1</sub> 和咯血,经标准化治疗后均好转,治疗后期不良事件发生数较对照组减少。Wechsler 等<sup>[16]</sup>对 AIR2\_BT 组的 162 例受试者进行了 5 年的随访,结果显示 5 年间平均哮喘发作和急诊次数较术前 1 年分别下降了 44% 和 78%,FEV<sub>1</sub> 保持稳定,吸入性皮质激素(ICS)使用量平均减少 18%,且高分辨率 CT 未发现气管器质性变化。

随着 BT 的逐渐完善和普及,近年来一些新研究不断出现。Thomen 等<sup>[17]</sup>在 BT 治疗后 40~104 d 对 7 例患者进行多次<sup>3</sup>He MRI 检查,发现肺通气缺损与 BT 术后天数负相关,即肺通气功能不断改善。Kirby 等<sup>[18]</sup>利用光学相干断层扫描技术(OCT)对 2 例行 BT 的慢性持续哮喘患者进行了 2 年随访,提示 BT 效果可能与气管炎症、胶原蛋白沉积及气管壁厚度有关。Chakir 等<sup>[19]</sup>对 9 例哮喘患者在术前和术后进行了组织活检,发现其气管平滑肌和 I 型胶原蛋白沉积厚度均减少,但因样本量过小,症状改善与组织学改变的具体关联尚需进一步研究。

随着 BT 技术的不断推广,质疑声随之而来<sup>[20-21]</sup>,BT 术后不良反应也时有报道。2015 年,Facciolo 等<sup>[22]</sup>报道了 1 例 BT 术后短期内反复肺不张的病例,推测这与 BT 刺激支气管黏膜发生炎症反应、改变微血管结构、促进炎症介质释放等因素相关;同年 Balu 等<sup>[23]</sup>报道了 1 例 BT 术后第 3 天发生肺脓肿的病例,但不能明确肺脓肿是否由 BT 引起。2016 年张清玲等<sup>[24]</sup>报道了 1 例 BT 术后并发肺不张、气胸和呼吸衰竭的病例,推测与患者年老、基础肺功能较差、曾患有陈旧性肺结核、胸膜粘连等多因素有关。因此,仍需尽量完善试验设计、扩大试验规模、完整随访以求更科学、合理的结果,临床应用该技术时也需更加谨慎。

BT 作为有创治疗,对气管结构的改变是永久的,尚未发现 ASM 的再生和瘢痕现象<sup>[10]</sup>。因此,在

选择患者时应严格遵循适应证和禁忌证,由经验丰富的医师谨慎操作,控制治疗温度、时间和范围,注重围手术期管理。

目前有多项大规模临床试验正在进行。其中《重度持续性哮喘的支气管热成形术治疗(PAS2)》(NCT01350336)<sup>[25]</sup>作为 Alair 系统上市前审批的一部分正于美国 3 个试点开展,目的是研究该系统的长期安全性和疗效,预计 2020 年 1 月完成。《重度难治性哮喘支气管热成形术治疗后反应的生物预测指标前瞻性观察研究(BTR)》(NCT01185275)<sup>[26]</sup>将评估临床、生理学、生物学间的关系,以及 BT 的成像标记和反应,预计 2020 年 8 月完成。

## 5 患者的选择

BT 适应证包括<sup>[15]</sup>:(1)年龄 18~65 周岁;(2)严重的持续性哮喘[症状白天持续、夜晚多发,每日多次使用速效 $\beta_2$ 受体激动剂(SABA),日常活动受限];(3)目前规律使用大剂量 ICS 和 LABA;(4)乙酰甲胆碱支气管激发试验阳性(PC<sub>20</sub><8 mg/mL);(5)使用支气管扩张药前 FEV<sub>1</sub>≤60%预计值或使用支气管扩张药后 FEV<sub>1</sub>>65%预计值;(6)戒烟 1 年以上或每年少于 10 包。

根据我国最新公布的《支气管热成形术操作及围手术期管理规范》<sup>[27]</sup>,BT 的绝对禁忌证包括:(1)植入心脏起搏器、除颤器等其他电子设备的患者;(2)急性心肌梗死 6 周以内者;(3)严重心肺疾患无法进行支气管镜操作者;(4)麻醉药物过敏,无法实施支气管镜检查者;(5)无法纠正的出凝血功能障碍者;(6)已完成 BT 治疗的患者。相对禁忌证包括:(1)因其他疾患未停用抗凝药物或抗血小板药物者;(2)哮喘未能控制导致肺功能严重损害者;(3)既往有致死性哮喘发作者;(4)未控制的其他合并症患者。

参考国外临床试验患者选择标准、支气管镜操作要求和 BT 术后常见不良反应等,禁忌证还可以补充扩展,主要包括<sup>[15]</sup>:(1)哮喘急性发作期;(2)过去 12 个月内因下呼吸道感染而使用抗生素>3 次;(3)过去 3 个月内口服大量激素>4 次;(4)患有某些可明显影响预后的疾病,如较严重肺气肿、上气管机械性阻塞、慢性鼻窦疾病等;(5)服用免疫抑制剂、 $\beta$ 肾上腺素受体阻滞剂等。

## 6 我国 BT 的发展现状

我国国家食品药品监督管理总局(CFDA)于2013年底正式批准 BT 应用于临床,截至2016年12月,国内已有数10家医疗机构开展了该项目,积累了约300例病例的经验,手术例数已升至世界第2位,病例增长速度居第1位<sup>[28]</sup>。

在缺少国际诊疗指南的情况下,我国 BT 主要参考国外前期临床研究和 Alair 系统说明书,结合我国人种特点、患者情况和医生临床经验开展,目前已制定了国际上首部《支气管热成形手术操作及围手术期管理规范》,并开展了“中国重度持续性哮喘患者 BT 的登记研究”,目的为通过对逐渐增多的真实病例的收集和研究,明确 BT 适用的临床表型,确认适用的人群<sup>[29]</sup>,有利于 BT 的规范开展和推广。

## 7 总结和展望

目前 BT 已被国内外批准用于成人难治性哮喘的治疗,GINA 将其证据等级提升至 B 级,该方法具有减少哮喘急性发作、改善哮喘控制、提高患者生活质量、减少药物使用等效果,并可较长时间维持。BT 在短时间内可引起呼吸系统症状加重或并发症,但经过规范治疗皆能恢复,目前尚无死亡病例报道。

越来越多的临床试验对 BT 的可行性、安全性和疗效进行了检验,但循证医学证据推荐强度有限,部分学者对其仍存疑,因此还需要大规模的随机临床对照试验和长期随访验证。作为新兴的治疗技术,国际上还缺乏公认的诊疗规范,存在一定的滥用、错用。

我国 BT 技术发展较快,但研究和应用起步较晚,所用仪器皆为进口,治疗价格昂贵。开发具有自主知识产权且适用于国人的操作系统是国内科研工作者、医务工作者需要共同努力的方向。

## 参考文献

[1] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 难治性哮喘诊断与处理专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2010, 33(8):572-577.  
[2] 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.  
[3] JOHNSON P R, ROTH M, TAMM M, et al. Airway

smooth muscle cell proliferation is increased in asthma[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 164(3):474-477.  
[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.  
[5] KEGLOWICH L F, BORGER P. The three A's in asthma - airway smooth muscle, airway remodeling & angiogenesis [J]. Open Respir Med J, 2015, 9:70-80.  
[6] MITZNER W. Airway smooth muscle: the appendix of the lung[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2004, 169(7):787-790.  
[7] SHESHADRI A, CASTRO M, CHEN A. Bronchial thermoplasty: a novel therapy for severe asthma[J]. Clin Chest Med, 2013, 34(3):437-444.  
[8] DANEK C J, LOMBARD C M, DUNGWORTH D L, et al. Reduction in airway hyperresponsiveness to methacholine by the application of RF energy in dogs[J]. J Appl Physiol, 2004, 97(5):1946-1953.  
[9] 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):1999-2006.  
[10] 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.  
[11] 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.  
[12] 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.  
[13] 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.  
[14] 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.  
[15] 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.  
[16] 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.  
[17] THOMEN R P, SHESHADRI A, QUIRK J D, et al. Regional ventilation changes in severe asthma after bronchial thermoplasty with (3) He MR imaging and CT [J].

- Radiology, 2015,274(1):250-259.
- [18] KIRBY M, OHTANI K, LOPEZ L R, et al. Bronchial thermoplasty in asthma: 2-year follow-up using optical coherence tomography [J]. *Eur Respir J*, 2015, 46 (3): 859-862.
- [19] 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.
- [20] IYER V N, LIM K G. Bronchial thermoplasty: reappraising the evidence (or lack thereof) [J]. *Chest*, 2014, 146(1):17-21.
- [21] BHOWMIK A. Bronchial thermoplasty for asthma: evidence is lacking[J]. *BMJ*, 2014, 348:g2724.
- [22] FACCIOLONGO N, MENZELLA F, LUSUARDI M, et al. Recurrent lung atelectasis from fibrin plugs as a very early complication of bronchial thermoplasty: a case report [J]. *Multidiscip Respir Med*, 2015, 10(1):9.
- [23] BALU A, RYAN D, NIVEN R. Lung abscess as a complication of bronchial thermoplasty [J]. *J Asthma*, 2015, 52(7):740-742.
- [24] 张清玲, 张筱娴, 谢佳星, 等. 支气管热成形术治疗重度支气管哮喘的初步临床观察[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(3):183-188.
- [25] US National Library of Medicine. Bronchial thermoplasty in severe persistent asthma (PAS2) [EB/OL]. [2011-05-09]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01350336>.
- [26] US National Library of Medicine. A prospective observational study of biopredictors of bronchial thermoplasty response in patients with severe refractory asthma (BTR study) [EB/OL]. [2010-08-19]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01185275>.
- [27] 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.
- [28] 林江涛. 制定国际上首部支气管热成形术规范意义重大[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2017, 40(3):162-163.
- [29] 农 英, 苏 楠, 林江涛, 等. 支气管热成形术治疗重度支气管哮喘的有效性和安全性研究[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(3):177-182.

[本文编辑] 叶 婷, 贾泽军

