

综 述

经支气管镜肺减容术微创治疗慢性阻塞性肺疾病及其相关并发症的现况及展望^{*}海南省人民医院 吴海洪^{*} 李冀 吴海弟 高芳蝶, 海南 570311

关键词 经支气管镜肺减容术; 慢性阻塞性肺疾病; 肺大泡; 肺漏气

中图分类号 R563

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20190423

据世界卫生组织报告,全球肺部疾病的死亡率已跃居至第4位,5年生存率仅25%,成为继心脑血管疾病及肿瘤之后威胁人类健康的重要疾病,到2030年肺气肿将成为第3大死亡原因^[1,2]。在肺部疾病的治疗中,机械通气、序贯通气等应用取得了良好效果^[3,4],随着科学技术的发展,肺减容术在慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)的治疗中作用愈来愈明显。所谓肺减容术,即通过外科手术或其他方式移除异常充气的肺组织,使其余功能正常的肺组织恢复膨胀,从而改善患者肺部通气功能的治疗方式^[5,6]。狭义的肺减容术通常代表传统肺减容术(lung volume reduction surgery, LVRS),即外科肺减容术,而经支气管镜肺减容术(bronchoscopic lung volume reduction, BLVR)成为临床治疗多种肺部疾病的首选治疗方式之一^[7]。早期研究认为 BLVR 主要适用于非均一性肺气肿,特别是上叶为主的肺气肿,而对均一性肺气肿疗效差^[8]。但是,近几年的临床研究证实,均一性肺气肿通过 BLVR 也能获得较好的远期效果^[9]。国内外学者开发出多种 BLVR 术式,包括支气管腔内单向阀技术(one-way endobronchial valves, EBV)、肺减容线圈(lung volume reduction coil, LVRC)、人工支气管旁路术(airway bypass stents, ABS)、经支气管镜热蒸汽消融(bronchoscopic thermal vapor ablation, BTVA)和生物凝胶支气管封堵(polymeric lung volume reduction, PLVR)等5种^[10~12]。其中 EBV 主要适用于肺大疱,具有恢复快、疗程短、并发症少的优势;LVRC 主要适用于严重肺气肿和过度充气 COPD 患者,具有手术创伤下,术后恢复快,并发症发生率低等优点;ABS 适用于治疗肺气肿持续性肺漏气,能够

缓解患者症状,并发症发生率较低,然而 ABS 操作较为复杂、手术风险高;BTVA 对均质性和非均质性肺气肿治疗效果稳定,术后并发症发生率低;PLVR 主要适用于先天性肺大疱的治疗,有望解决 EBV 在此方面治疗的瓶颈^[13]。

本综述旨在介绍 BLVR 在多种终末期肺气肿相关疾病的疗效及进展,主要包括 COPD、肺大疱及持续性肺漏气3种临床常见病症。

慢性阻塞性肺疾病

COPD 是一种以呼吸道气流不完全可逆受限为特征的进行性慢性肺部疾病^[14]。作为一个 COPD 的重要病变类型,肺气肿多由于患者肺部终末支气管远端长期过度充气引起,进而出现肺弹性回缩力减退。肺气肿患者往往存在正常肺组织结构损伤,进而出现肺部空气动力学改变以及严重呼吸困难^[15]。现行的 COPD 治疗方案是以药物治疗为核心,辅以生活方式干预、康复训练、氧疗等多种传统内科治疗方式。该方案虽然对早中期 COPD 患者有效,但很难治疗终末期出现的肺气肿^[16]。

Mizumura 等^[17]研究发现程序性坏死在肺部疾病的发生中起着关键作用,自噬、细胞器和蛋白质周转调节在肺部疾病包括 COPD、肺癌、感染和脓毒症的治疗策略中具有重要借鉴作用。因此,临床医生开发了 BLVR 用于微创治疗 COPD 及相关肺气肿症状。

EBV 是目前治疗 COPD 较为成熟的 BLVR。术者可以在支气管镜视野下将单向活瓣支架植入患者肺严重病变区支气管内,使病灶内气体在肺部呼气时迅速排出,而在患者吸气时闭合,防止外界气体再次进入而导致肺不张,完成“内科肺切除术”^[18,19]。2004 年的 VENT 研究显示,通过随访 12 个月发现 EBV 治疗肺气肿能改善患者肺功能和运动功能(试

^{*}基金项目:海南省应用技术研发与示范推广专项
(No:ZDXM2015073)

^{*}通信作者:吴海洪, E-mail:7y7y@163.com

验组改善率为37.8%,而对照组为0%)。在过去的5年中,EBV疗法预计生存率从66.4%增加到70.7%,且6 min步行距离显著增加,表明患者EBV治疗后12个月的肺功能和运动耐力明显优于对照组,体质指数、气流阻塞程度、呼吸困难及运动能力评分(the body mass, air obstruction, dyspnea and exercise capacity index, BODE)指数有所降低^[20];在安全性方面,围手术期间未见与EBV直接相关的死亡事件,Skowasch等^[21]评估了343例患者6个月的随访治疗的安全性,结果显示住院患者中采用EBV治疗,35例发生严重不良反应,其中主要为COPD急性加重(5例)、肺炎(4例)。类似的结论也见于2016年Jarad等^[22]完成的研究。需要指出的是,学界尚不清楚EBV的治疗原理,但多数学者较认可“旁路通气理论”,即如果肺叶存在旁路通气,那么肺叶出现闭塞后,气体依然可以经侧枝进入相邻的肺叶,或不出现肺不张。而该理论也衍生出了另一项BLVR,即ABS^[23]。2011年的EASE研究显示ABS确实能够缓解改善患者症状,但其长期作用有待进一步观察,而且ABS操作较为复杂、手术风险高^[24],因此,临床应用还处于起步阶段。

除了EBV与ABS之外,LVRC与PLVR都应用于COPD治疗并取得了一定的疗效,Deslee等^[25]报道使用LVRC对COPD进行治疗,患者术后第6个月和第12个月的SGRQ评分分别减少了12.1分和11.1分,6 min步行距离分别平均增加了29.7 m和51.4 m,并发现无论对于均质性还是非均质性肺气肿患者,上述指标均有改善。但都存在的问题,例如,LVRC尚局限于非均质性肺气肿治疗;PLVR可能阻塞气道引发感染。最近开发的BTVA前景较好,该技术可治疗均质性和非均质性肺气肿,且疗效稳定。Herzog等^[26]研究显示BTVA可以减少气胸并发症的发生。虽然BTVA暂时性提高患者炎症水平,但接受BTVA治疗的患者12个月预后显著优于其他治疗组患者,这提示局部炎症反应短期内会加重COPD症状,但能够改善肺气肿患者长期预后,Emery等^[27]报道随访81个月,1例患者出现EBV诱发的肺内淋巴增生性疾病,1例出现EBV淋巴瘤,表明BTVA能够改善肺气肿患者长期预后,然而由于实验样本较少,BTVA的副作用有待进一步研究。

总体来看,BLVR可以很好地缓解COPD患者症状,治疗相关病症,但部分BLVR术式尚存在一定的不足,因此,有必要改进现有诊疗技术,提高

BLVR术式疗效。

肺大疱

传统的治疗方式包括肺大疱外科切除加胸膜固定术,而BLVR微创治疗在肺大疱治疗方面取得了多项进展,越来越多的肺大疱病例得到了及时救治^[28]。

目前临床用于肺大疱的BLVR术式主要为EBV。VENT研究已证实,EBV可有效治疗肺大疱,且具有恢复快、疗程短、并发症少的优势。另外,有关肺大疱的BLVR治疗已取得专家初步共识,以下情况应尽早行包括EBV在内的BLVR治疗:①对于首次发作的自发性气胸,如果患者肺部漏气超过3 d,或合并严重血胸、肺膨胀不良;②由于职业原因导致气胸复发^[29]。

除了EBV,PLVR技术治疗肺大疱前景较好。PLVR将专用的快速聚合封闭材料(生物凝胶),在支气管镜引导下注射到肺大疱,诱导肺实质炎症反应及后续疤痕修复,从而完成肺减容。Topalovic等^[30]对一位患有重度COPD和心尖大疱性肺气肿的老年吸烟患者,进行了为期10年随访。在6个月的肺康复计划中,患者的临床状态显著改善,并与1秒用力呼气量(forced expiratory volume in one second, FEV₁)的急剧增加有关。另一方面,EBV“传统”减容术在先天性肺大疱的治疗方面存在瓶颈。因此,开发新型术式将成为有关肺大疱的支气管镜肺减容术未来方向。需要指出的是,学界对BLVR的主要争议在于“BLVR是否能显著改善患者的长期预后”,这有待进一步探索。

持续性肺漏气

持续性肺漏气指的是气胸治疗后胸引流管在3~7 d有明显气泡逸出。持续性肺漏气是多种肺部疾病进展后易出现的严重并发症,尤其多见于肺大疱切除或胸腔引流术后。肺大疱切除术后约有2%~10%的患者出现持续性肺漏气,Gompelmann等^[31]采用低通气量的EBV治疗肺大疱患者,瓣膜治疗后气胸的总发生率为5.9%(25/421)。在这些患者中,有68%患者有持续7 d的长时间漏气。经过治疗后,有65%的患者受益。FEV₁%平均为15%±15%,SGRQ平均为(7±12)分,此类患者往往需要二次治疗^[32]。需要指出的是,已往COPD治疗多采用外科手术治疗,而在BLVR推广后,临床持续性肺漏气的发病率得到了控制^[33]。因此,BLVR

治疗对于持续性肺漏气的意义体现在预防方面。

VENT 研究结果显示,EBV 等多种新式 BLVR 均能降低 COPD 及其相关并发症患者术后的持续性肺漏气比例。更重要的是,BLVR 术后出现的持续性肺漏气严重程度显著低于传统外科术后。Herth 等^[34]采用多中心、前瞻性、随机评价 BLVR 安全性和有效性。在 6 个月时,实验组 EBV 患者与对照组相比,肺漏气显著改善,1 秒内呼气量的控制($7\% \pm 20\%$ vs $0.5\% \pm 19\%$),GRQ 问卷(-5 ± 0.14 vs 0.3 ± 0.13),2 组并发症的发生率无显著差异。Sciurba 等^[35]研究显示 6 个月时 EBV 组的 FEV₁% 增加了 4.3%,而对照组下降了 2.5%。12 个月时,EBV 组并发症的发生率为 10.3%,而对照组为 4.6%,表明 BLVR 术后患者的持续性肺漏气更容易通过化学胸膜固定术治愈,且术后发热、疼痛及感染等并发症发病率均小于传统外科术组。

展 望

COPD 及其相关并发症是危害人类健康的严重疾病,传统的药物治疗及外科手术并不能有效控制病情进展,BLVR 治疗在 COPD 及肺大疱治疗取得了成就,未来研究需关注 BLVR 的具体方法在这些疾病中的疗效,并开发新的治疗方法。持续性肺漏气是 BLVR 的潜在适应证,学界对该领域尚处于探索阶段,后续的研究或应论证 BLVR 对于持续性肺漏气治疗的实际意义。由于现行的 BLVR 术式均可能引发持续性肺漏气,因此,有必要开发新的 BLVR 术式预防或治疗相关病症。

参 考 文 献

- Mehta V, Desai N, Patel S, et al. When pulmonary function test is available, should we wait for the COPD symptoms to develop [J]? Clin Diagn Res, 2016, 10(10): OE08-OE12.
- Mizumura K, Maruoka S, Gon Y, et al. The role of necroptosis in pulmonary diseases [J]. Respir Investig, 2016, 54(6): 407-412.
- 林书生, 赵开萌, 张炜, 等. 机械通气联合纳洛酮治疗慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭的疗效观察 [J]. 内科急危重症杂志, 2015, 21(6): 423-425.
- 孙亚妮, 贾珊, 周小莎, 郑丽梅. 支气管镜肺减容术治疗重度肺气肿的临床护理 [J]. 中华肺部疾病杂志 (电子版) 2016, 1(2): 106-107.
- 廖宇桦, 任海涛, 刘珍珍. 适应性支持通气治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重的疗效与安全性分析 [J]. 内科急危重症杂志, 2016, 22(1): 26-27.
- Darwiche K, Karpf-Wissel R, Eisenmann S, et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves in low-FEV₁ patients [J]. Respiration, 2016, 92(6): 414-419.
- Lieberman S, Shulimzon TR, Davidson T, et al. Long-term imaging of the lungs after sealant bronchoscopic lung volume reduction [J]. J Thorac Imaging, 2016, 31(6): 391-397.
- 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.
- Slebos DJ, Klooster K, Franz I, et al. Lung volume reduction coil treatment in chronic obstructive pulmonary disease patients with homogeneous emphysema: a prospective feasibility trial [J]. Respiration, 2014, 88(2): 116-125.
- Yu H, Wang L, Wu Z, et al. Status of and prospects for bronchoscopic lung volume reduction for patients with severe emphysema [J]. Biosci Trends, 2016, 10(5): 344-356.
- Koster TD, van Rikxoort EM, Huebner RH, et al. Predicting lung volume reduction after endobronchial valve therapy is maximized using a combination of diagnostic tools [J]. Respiration, 2016, 92(3): 150-157.
- Bakeer M, Abdelgawad TT, El-Metwaly R, et al. Low cost biological lung volume reduction therapy for advanced emphysema [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2016, 11: 1793-1800.
- Bezzi M, Mondoni M, Sorino C, et al. Emphysema: coiling up the lungs, trick or treat [J]? Minerva Med, 2015, 106(4 Suppl 3): 9-16.
- Ghafarian P, Jamaati H, Hashemian SM. A review on human respiratory modeling [J]. Tanaffos, 2016, 15(2): 61-69.
- Cannon D, Buys N, Sriram KB, et al. The effects of chronic obstructive pulmonary disease self-management interventions on improvement of quality of life in COPD patients: A meta-analysis [J]. Respir Med, 2016, 121: 81-90.
- Lelli D, Sahebkar A, Johnston TP, et al. Curcumin use in pulmonary diseases: State of the art and future perspectives [J]. Pharmacol Res, 2016, 115: 133-148.
- Mizumura K, Maruoka S, Gon Y, et al. The role of necroptosis in pulmonary diseases [J]. Respir Investig, 2016, 54(6): 407-412.
- 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.
- Trudzinski FC, Lepper PM, Leppert D, et al. Bilateral endoscopic lung volume reduction in patients with severe emphysema [J]. Respiration, 2016, 92(5): 356-358.
- Pietzsch JB, Garner A, Herth FJ. Cost-effectiveness of endobronchial valve therapy for severe emphysema: a model-based projection based on the VENT study [J]. Respiration, 2014, 88(5): 389-398.
- Skowasch D, Fertl A, Schwick B, et al. A long-term follow-up investigation of endobronchial valves in emphysema (the LIVE Study): Study Protocol and Six-Month Interim Analysis Results of a Prospective Five-Year Observational Study [J]. Respiration, 2016, 92(2): 118-126.
- Jarad N. Clinical review: Endobronchial valve treatment for emphysema [J]. Chron Respir Dis, 2016, 13(2): 173-188.
- Weder W, Russi EW. Lung-volume reduction by airway bypass [J]. Lancet, 2011, 378(9795): 966-967.
- Lammi MR, Panetta N, Vega ME. Airway bypass stents for emphysema, algorithm to exclude precapillary pulmonary hypertension, and sildenafil for pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 185(12): 1323-1324.
- Deslee G, Barbe C, Bourdin A, et al. Cost-effectiveness of lung volume reduction coil treatment in emphysema. STIC REVOLANS [J]. Rev Mal Respir, 2012, 29(9): 1157-1164.

- 26 Herzog D, Poellinger A, Doellinger F, et al. Modifying post-operative medical care after EBV implant may reduce pneumothorax incidence [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0128097.
- 27 Emery RW, Graif JL, Hale K, et al. Treatment of end-stage chronic obstructive pulmonary disease with double lung transplantation [J]. *Chest*, 1991, 99(3): 533-537.
- 28 Benito Bernáldez C, Almadana Pacheco V. Spontaneous regression of pulmonary emphysematous bulla [J]. *Arch Bronconeumol*, 2017, 53(6): 347-348.
- 29 Ding M, Gao YD, Dai L, et al. Endobronchial valves to treat a recurrent giant emphysematous bulla after bullectomy [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2016, 20(9): 1277-1278.
- 30 Topalovic M, Helsen T, Troosters T, et al. Unexpected improvements of lung function in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Respir Med Case Rep*, 2016, 18: 81-84.
- 31 Gompelmann D, Herth FJ, Slebos DJ, et al. Pneumothorax following endobronchial valve therapy and its impact on clinical outcomes in severe emphysema [J]. *Respiration*, 2014, 87(6): 485-491.
- 32 Valipour A, Herth FJ, Burghuber OC, et al. Target lobe volume reduction and COPD outcome measures after endobronchial valve therapy [J]. *Eur Respir J*, 2014, 43(2): 387-396.
- 33 Argula RG, Strange C, Ramakrishnan V, et al. Baseline regional perfusion impacts exercise response to endobronchial valve therapy in advanced pulmonary emphysema [J]. *Chest*, 2013, 144(5): 1578-1586.
- 34 Herth FJ, 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.
- 35 Sciruba FC, Ernst A, Herth FJ, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(13): 1233-1244.

(2017-08-11 收稿 2018-10-23 修回)

(上接第 337 页)

参考文献

- 1 Lié ñ án-Rico A, Turco F, Ochoa-Cortes F, et al. Molecular signaling and dysfunction of the human reactive enteric glial cell phenotype [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22(8): 1812-1834.
- 2 Sairenji T, Collins KL, Evans DV. An update on inflammatory bowel disease [J]. *Prim Care*, 2017, 44(4): 673-692.
- 3 Wang H, Bi C, Wang Y, et al. Selenium ameliorates *Staphylococcus aureus*-induced inflammation in bovine mammary epithelial cells by inhibiting activation of TLR2, NF- κ B and MAPK signaling pathways [J]. *BMC Vet Res*, 2018, 14(1): 197.
- 4 Aschard H, Laville V, Tchetgen ET, et al. Genetic effects on the commensal microbiota in inflammatory bowel disease patients [J]. *PLoS Genet*, 2019, 15(3): e1008018.
- 5 Matsuoka K, Uemura Y, Kanai T, et al. Efficacy of bifidobacterium breve fermented milk in maintaining remission of ulcerative colitis [J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63(7): 1910-1919.
- 6 Ebrahimi T, Rust M, Kaiser SN et al. α 1-antitrypsin mitigates NLRP3-inflammasome activation in amyloid β 1-42-stimulated murine astrocytes [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 282.
- 7 Lin R, Jiang Y, Zhao XY, et al. Four types of bifidobacteria trigger autophagy response in intestinal epithelial cells [J]. *J Dig Dis*, 2014, 15(11): 597-605.
- 8 Morales-Soto W, Gulbransen BD. Enteric glia: a new player in abdominal pain [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2019, 7(2): 433-445.
- 9 Kong F, Ye B, Cao J, et al. Curcumin represses NLRP3 inflammasome activation via TLR4/MyD88/NF- κ B and P2X7R signaling in PMA-induced macrophages [J]. *Front Pharmacol*, 2016, 10(7): 369.
- 10 Deng Y, Han X, Yao Z, et al. PPAR α agonist stimulated angiogenesis by improving endothelial precursor cell function via a NLRP3 inflammasome pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(6): 2255-2266.
- 11 Lai M, Yao H, Shah SZA et al. The NLRP3-Caspase 1 inflammasome negatively regulates autophagy via TLR4-TRIF in prion peptide-infected microglia [J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 116.
- 12 Cao Z, Fang Y, Lu Y. Melatonin alleviates cadmium-induced liver injury by inhibiting the TXNIP-NLRP3 inflammasome. [J]. *J Pineal Res*, 2017, 62(3). Epub.
- 13 Matsuoka K, Uemura Y, Kanai T, et al. Efficacy of bifidobacterium breve fermented milk in maintaining remission of ulcerative colitis [J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63(7): 1910-1919.
- 14 Kivit SD, Kostadinova AI, Kerperien JA, et al. Dietary, nondigestible oligosaccharides and bifidobacterium breve M-16V suppress allergic inflammation in intestine via targeting dendritic cell maturation [J]. *J Leukoc Biol*, 2017, 102(1): 105-115.
- 15 Quin C, Estaki M, Vollman DM, et al. Probiotic supplementation and associated infant gut microbiome and health: a cautionary retrospective clinical comparison [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 8283.
- 16 Shen NT, Maw A, Tmanova LL, et al. Timely use of probiotics in hospitalized adults prevents *clostridium difficile* infection: a systematic review with meta-regression analysis [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(8): 1889-1900.
- 17 Kurose Y, Minami J, Sen A, et al. Bioactive factors secreted by bifidobacterium breve B-3 enhance barrier function in human intestinal Caco-2 cells [J]. *Benef Microbes*, 2019, 10(1): 89-100.
- 18 Álvarez-Mercado AI, Navarro-Oliveros M, Robles-Sánchez C, et al. Microbial population changes and their relationship with human health and disease [J]. *Microorganisms*, 2019, 7(3) pii: E68.
- 19 Ganji-Arjenaki M, Rafieian-Kopaei M. Probiotics are a good choice in remission of inflammatory bowel diseases: A meta analysis and systematic review [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(3): 2091-2103.
- 20 Abraham BP, Quigley EMM. Probiotics in inflammatory bowel disease [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2017, 46(4): 769-782.
- 21 Coqueiro AY, Raizel R, Bonvini A, et al. Probiotics for inflammatory bowel diseases: a promising adjuvant treatment [J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2019, 70(1): 20-29.
- 22 Yang J, Yang H. Effect of bifidobacterium breve in combination with different antibiotics on *clostridium difficile* [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 2953.

(2019-04-03 收稿 2019-07-20 修回)