

支气管热成形术治疗重度哮喘 1 例

杨震, 朱强, 田庆, 陈良安

解放军总医院 呼吸科, 北京 100853

摘要: **目的** 报道接受支气管热成形术 (bronchial thermoplasty, BT) 治疗的重度哮喘患者 1 例疗效。**方法** 回顾 2014 年 2 月我科收治的 1 例接受 BT 治疗的重度哮喘患者临床诊疗过程, 患者女性, 47 岁, 支气管哮喘病史 > 10 年。通过射频消融导管的热能量去除哮喘患者气道增生的平滑肌, 减轻气道痉挛和气流受限, 减少急性发作频率。BT 治疗分 3 个阶段完成, 每个阶段间隔 3 周: 第一阶段治疗右下叶, 第二阶段治疗左下叶, 第三阶段治疗双肺上叶。**结果** 3 阶段手术均过程顺利, 患者耐受良好。每阶段术后患者均诉治疗侧轻微胸痛, 未予特殊处理, 均于 3 d 后自行缓解。第三阶段治疗后患者出现发热, 经抗生素治疗后次日体温恢复正常。术后 1 个月哮喘控制评分较术前改善 9 分, FEV₁、FVC、PEF、MVV 分别较术前改善 33.8%(1.98 ~ 2.65 L)、22.3%(2.78 ~ 3.40 L)、60.4%(4.87 ~ 7.81 L/s) 和 77.2%(63.36 ~ 112.28 L/min)。**结论** BT 治疗重度哮喘患者安全有效, 耐受性良好。

关键词: 支气管哮喘; 支气管热成形术; 气道平滑肌

中图分类号: R 562.2+5 **文献标志码:** B **文章编号:** 2095-5227(2014)12-1261-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.2095-5227.2014.12.023

网络出版时间: 2014-11-06 15:40

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20141106.1540.004.html>

Bronchial thermoplasty for severe asthma in China: A case report and literature review

YANG Zhen, ZHU Qiang, TIAN Qing, CHEN Liang-an

Department of Respiratory Disease, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: CHEN Liang-an. Email: chenla301@263.net

Abstract: Objective To report the efficacy of one patients with severe asthma treated by bronchial thermoplasty (BT). **Methods** Clinical diagnosis and treatment process of the patient with severe asthma who were treated by BT in our hospital in February 2014 were retrospectively analyzed. BT was performed via 3 bronchoscopy sessions spaced 3 weeks apart. Right lower lobe and left lower lobe were treated separately during the first and the second sessions, both upper lobes were treated during the third session. Then the efficacy and safety of BT were discussed by combining the case and published literatures. **Results** The operation of the three sessions went smoothly and the patient was well tolerated. Mild pain in treated lateral chest was reported immediately after BT during each session, which was relieved spontaneously without any specific treatment. Fever occurred in the patient on the first day after BT during the third session, and then descended to normal in the next day with antibiotics. Postoperative follow-up showed that the patient was in stable condition, his asthma symptoms and pulmonary function were improved comparing to preoperative data. **Conclusion** BT shows good efficacy and safety for the patient with severe asthma with well tolerance.

Key words: bronchial asthma; bronchial thermoplasty; airway smooth muscle

支气管哮喘 (以下简称哮喘) 是一种由多种细胞及细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病, 这种慢性炎症导致气道高反应性, 通常表现为可逆的气流受限, 并引起反复发作性喘息、气急、胸闷或咳嗽等症状^[1]。经过长期的规范化治疗, 大部分患者的症状可以得到良好的控制, 但仍有 5% ~ 10% 的患者对常规治疗反应不佳^[2]。这类患者症

状持久, 对药物的需求量逐渐增大, 反复出现症状恶化, 生活质量下降, 消耗了大量医疗资源。支气管热成形术 (bronchial thermoplasty, BT) 是近年来新出现的一项用于治疗重度持续性哮喘的新技术, 它通过射频消融气道平滑肌 (airway smooth muscle, ASM), 降低气道高反应性, 减轻哮喘发作的严重程度和频率^[3]。该技术已于 2010 年得到美国 FDA 批准, 2013 年 10 月获得中国 SFDA 批准用于重度哮喘患者的治疗 (国食药监械 (进) 字 2013 第 3253506 号)^[4]。我科于 2014 年 2 - 5 月成功开展支气管热成形术治疗重度哮喘 1 例。本文将对这例患者的临床资料进行总结报道, 并对支气管热成形术治疗重度哮喘的疗效和安全性进行讨论。

收稿日期: 2014-09-10

作者简介: 杨震, 男, 博士, 主治医师。研究方向: 肺癌和介入肺脏病学。Email: yztogetyou@163.com; 共同第一作者: 朱强, 男, 学士, 医师。研究方向: 肺癌和介入肺脏病学。Email: 415882143@qq.com

通信作者: 陈良安, 男, 博士, 主任医师, 教授, 解放军总医院全军呼吸病研究所副所长。Email: chenla301@263.net

病例资料

1 病史 患者女性, 47岁, 2003年始出现发作性喘息、咳嗽、咳白色泡沫样痰等症状。2009年确诊为支气管哮喘, 给予孟鲁司特钠、茶碱缓释片、布地奈德福莫特罗粉吸入剂等药物治疗, 治疗初始喘息、咳嗽、咳痰症状可部分改善, 但后期喘息症状仍反复发作。2014年2月12日患者因喘息症状加重, 为进一步治疗就诊我科。

2 术前评估 入科时评估病情严重程度分级为重度持续状态, 主要症状为喘息、咳嗽、咳痰, 查体双肺可闻及散在哮鸣音。动脉血气分析: pH 7.291, PO₂ 75.6 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa), PCO₂ 49.5 mmHg, SaO₂ 94.3%。肺功能检查提示: 通气+换气功能轻度障碍, 支气管舒张试验阳性。胸部CT未见明显异常。血常规和血生化均正常。患者哮喘控制评分 (asthma control test, ACT)13分^[5]。

3 支气管热成形术治疗 入科后给予吸氧、解痉

平喘、止咳化痰等常规治疗。于2014年2月21日局麻下给予第一阶段支气管热成形术治疗, 治疗部位右肺下叶(图1)。术前3d至术后1d给予醋酸泼尼松片50mg口服, 1次/d, 共5d; 术前30min给予抑制腺体分泌药物阿托品; 手术当日开始给予预防性抗感染治疗, 共3d。手术操作过程: 给予吸氧、心电监护; 行常规气管镜检查, 若发现明确感染迹象需要取消手术; 若无明确感染迹象, 则调试BT设备(Alair®, 波士顿科学公司, 美国), 患者腿部贴电极片, 开始BT治疗; 射频消融导管(Alair®, 波士顿科学公司, 美国)经支气管镜操作孔道送入治疗区域, 使末端金属丝导管扩张形成“篮状”并接触气道壁, 发射射频波(温度65℃, 作用10s), 由远端向近端(导管向近心端移动5mm)逐一烧灼, 作用部位可包括绝大多数内径≥3mm的气道; 尽量按预定支气管治疗顺序进行治疗, 避免遗漏或重复治疗。第一阶段治疗有效消融共计40个点次。术后患者仅感轻微的治

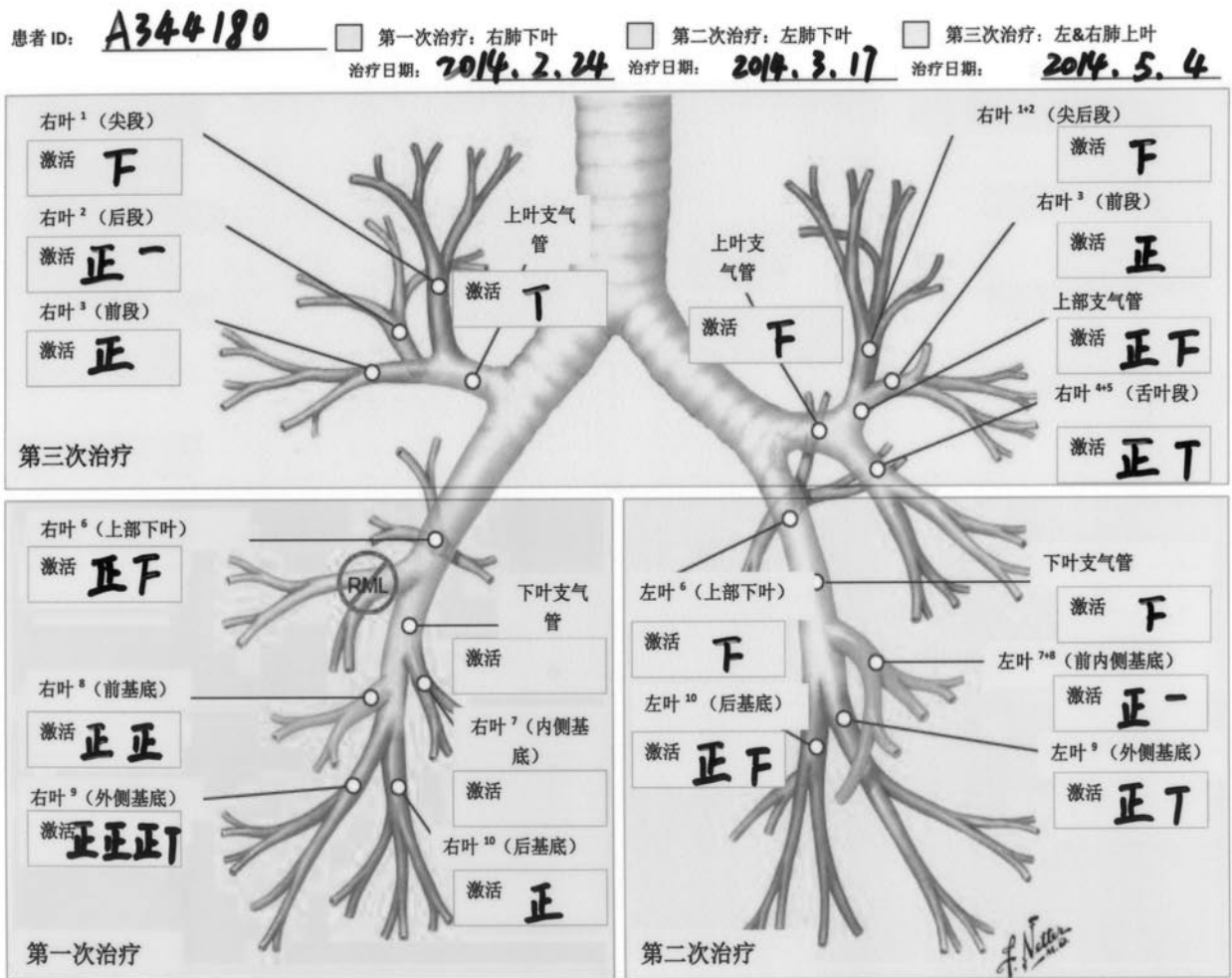


图 1 患者支气管热成形术治疗记录

Fig.1 Record of activation of radio frequency energy during bronchial thermoplasty

疗侧胸痛,未予特殊处理,3 d后自行缓解。患者于术后2周返院行病情评估,确定是否可按期行下一阶段治疗。先后于2014年3月17日及5月4日局麻下行第二阶段(左肺下叶,有效消融27个点次,图1)和全麻下行第三阶段治疗(双肺上叶,有效消融共计43个点次,图1)。第二阶段和第三阶段术后患者均再次感觉治疗侧轻微胸痛,未予特殊处理,均于3 d后自行缓解。第三阶段术后第1天出现发热,体温38.9℃,给予美罗培南1 g静滴,1/12 h,术后第2天体温恢复正常。3个阶段术后均未出现咯血、肺不张等严重并发症。3个阶段治疗结束后,继续给予孟鲁司特钠、布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗。

4 随访 术后随访3个月患者病情稳定,未出现喘憋、气短、咳嗽、咳痰症状,哮喘症状改善。治疗前后ACT评分、1 s用力呼气量(forced expiratory volume in one second, FEV₁)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、呼气峰流速(peak expiratory flow, PEF)、最大通气量(maximal voluntary ventilation, MVV)、一氧化碳弥散量(diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, DLCO)、一氧化碳弥散率(DLCO/alveolar ventilation, DLCO/VA)、舒张试验(bronchial dilation test, BDT)等指标见表1。

讨论

全球约有3亿哮喘患者,其中5%~10%的患者经规范治疗后控制不佳,呈重度持续状态,造成了严重的疾病负担^[2,6]。尽管哮喘是一种慢性气道炎症性疾病,但气道ASM在哮喘发病过程中有重要的意义^[7]。气道平滑肌痉挛引起的气道阻塞一直被认为是哮喘的主要发病机制,并与炎症、神经因素等密切相关。支气管热成形术利用射频控制器在气道指定部位精确地控制能量释放(作用温度和作用时间),以去除增生的ASM,降低气道高反应性,减轻哮喘发作的严重度和频率,恢复气道通畅,改善患者生活质量^[3]。

支气管热成形术治疗系统包括射频控制器和一次性使用的射频消融导管^[3]。射频消融控制器产生461 kHz的低功率射频能量经导管电极传递到气管壁,目标温度65℃,持续10 s。控制器带有肺

部特异的高级计算装置来确保治疗过程中可以精确地传递能量。导管直径约2 mm,可通过支气管镜操作孔道置入治疗区域支气管,导管末端附有4个可扩张电极,电极扩张形成篮状可以接触气道壁进行射频消融并反馈局部温度数据予射频控制器进行精确的能量释放调节。能量成功释放后,篮形电极收缩,导管向近心端移动5 mm,再次进行烧灼,作用部位包括支气管镜可及的绝大多数内径≥3 mm的气道。整个治疗分3个阶段完成:第一阶段治疗右肺下叶,第二阶段治疗左肺下叶,第三阶段治疗双肺上叶。每个阶段治疗间隔3周^[4]。为避免形成中叶综合征,右肺中叶支气管不予处理。

国外多项临床研究已证实,支气管热成形术可有效治疗重度哮喘患者^[8-10]。Meta分析表明,治疗后12个月支气管热成形术治疗组患者AQLQ评分改善、清晨PEF的改善均优于对照组^[11]。唯一的随机双盲、假手术对照研究AIR2的结果表明,治疗后12个月支气管热成形术治疗组患者哮喘重度急性加重发生率较对照组显著下降。支气管热成形术治疗组的不良事件发生率仅在治疗期(随机分组至治疗后6周)比对照组高,这些不良事件主要发生在治疗后的24 h内,程度多较轻微,经标准治疗多在7 d内缓解。治疗期需要住院治疗的主要不良事件有哮喘加重、肺段不张、下呼吸道感染、FEV₁低、咯血等,经标准治疗后均可缓解。治疗期后(治疗后6周至12个月)两组间不良事件发生率无统计学差异。支气管热成形术治疗术后5年随访研究发现,支气管热成形治疗安全性良好,治疗效果可长期保持^[12-15]。

在上述研究的基础上,目前支气管热成形术在临床主要用于年龄≥18岁、吸入糖皮质激素/长效β受体激动剂后控制不佳(排除用药依从性不佳、吸入方法不当等情况,规范治疗时间≥3个月)的重度持续性哮喘患者。此外有吸烟史的患者须戒烟时间>1年且吸烟指数<10包年。主要禁忌证:1)对支气管热成形术操作过程中所用药物过敏;2)装有起搏器或有其他植入装置;3)拟治疗区曾经接受过支气管热成形术治疗;4)活动期的呼吸道感染;5)入组前14 d内出现过哮喘发作或调整了口服糖皮质激素用量;6)不

表1 患者支气管热成形术治疗前后肺功能和哮喘控制评分结果比较

Tab. 1 Pulmonary function and ACT before and after bronchial thermoplasty

	ACT	FEV ₁ (L)	FVC (L)	FEV ₁ /FVC (%)	PEF (L/s)	MVV (L/min)	DLCO (%)	DLCO/VA (%)	BDT
Before BT	13	1.98	2.78	71.2	4.87	63.36	65.8	78.6	Positive
1 months after the 3rd session	22	2.65	3.40	77.8	7.81	112.28	-	-	Negative

能停用抗凝药或抗血小板药；7)正在使用其他药物可能与支气管热成形术治疗期间用药发生不良反应；8)吸入支气管扩张剂前 $FEV_1 < 60\%$ (预计值)；9)其他呼吸系统疾病，包括肺气肿、声门异常、上气道机械性阻塞、囊性纤维化、支气管扩张、未控制的阻塞性睡眠呼吸暂停等；10)过去48 h内应用速效支气管扩张剂超过12喷；11)哮喘治疗用口服糖皮质激素剂量超过10 mg/d；12)过去12个月内发生过以下任何一种情况：下呼吸道感染 ≥ 4 次，因呼吸道症状住院 ≥ 3 次，需要口服糖皮质激素治疗的哮喘急性加重事件 ≥ 4 次；13)过去2年内因哮喘而接受气管插管或入ICU治疗；14)妊娠或哺乳期妇女。

支气管热成形术的麻醉方法可选局麻或全麻。局麻下手术尽管没有全麻的相关风险，但呛咳、憋气、躁动、胸部不适等术中不良反应较多，可能导致手术中断、操作时间相对较长，部分患者术后可能有恐惧、痛苦记忆，加重患者心理焦虑，对后续治疗存在影响。全麻下手术基本没有呛咳、憋气、躁动、胸部不适等术中不良反应，操作时间相对较短，手术过程无记忆；但全麻下术中患者血压、呼吸、心率、脉氧血氧饱和度波动较局麻明显。两种麻醉方法各有利弊，但目前更倾向于全麻下手术。

不管采用哪种麻醉方法，始终要谨记支气管热成形术本身会诱发哮喘急性加重。因此，术前给予预处理药物十分必要。一般术前3 d至术后1 d每天给予口服泼尼松50 mg(共5 d)，术前30 min给予吸入速效的支气管扩张剂。还应给予阿托品、东莨菪碱等抑制气道腺体产生过多的分泌物。此外可给予抗焦虑的药物，对于焦虑状态较明显的患者可在治疗前数日开始给药。每阶段的支气管热成形术开始前，须常规行支气管镜检查，若发现明确感染迹象，须终止手术。

因支气管分支较多且存在支气管开口和分支的变异，为避免治疗遗漏和重复治疗，术前应仔细阅读片并制订详细治疗计划。术中根据治疗计划，并结合镜下观察结果，按一个较固定的顺序分别对各支气管进行治疗。比如右下叶，镜下可按顺时针方向，先后对内基底段-前基底段-外基底段-后基底段-背段的顺序依次给予治疗。

支气管热成形术的并发症主要有喘息、呼吸困难、咳嗽、咳痰、呼吸道感染、胸部不适、咯血、发热、头痛、焦虑、鼻黏膜充血、急性鼻窦炎、咽痛等，多发生于术后1周内，程度多较轻，经

标准治疗后平均1周缓解^[8]。但绝大部分并发症发生于术后24 h内^[8]。因此术后24~48 h须密切观察患者病情变化，继续观察至1周，已出院的患者应建立密切随访。

本文报道的中国首例支气管热成形术治疗的重度哮喘患者，术后哮喘症状、肺功能、哮喘控制评分较基线均显著改善，且安全性良好。此例是国内开展支气管热成形术的良好开端，为重度持续性哮喘患者提供了一种新的治疗选择。

参考文献

- 1 Global Initiative for Asthma (GINA) Program. Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2014 [R/OL]. <http://www.ginasthma.org>
- 2 Akinbami L. Asthma prevalence, health care use and mortality: United States 2003-05, CDC National Center for Health Statistics, 2006 [R/OL]. <http://www.cdc.gov/nchs/data/hestat/asthma03-05/asthma03-05.htm>
- 3 Kaukel P, Herth FJ, Schuhmann M. Bronchial thermoplasty: interventional therapy in asthma [J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2014, 8(1): 22-29.
- 4 US Food and Drug Administration (FDA). Approval of Alair Bronchial Thermoplasty System: Alair Catheter and Alair RF Controller. 2010 [R/OL]. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf8/P080032a.pdf
- 5 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘控制的中国专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2013, 52(5): 440-443.
- 6 Masoli M, Fabian D, Holt S, et al. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report [J]. *Allergy*, 2004, 59(5): 469-478.
- 7 Solway J, Irvin CG. Airway smooth muscle as a target for asthma therapy [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(13): 1367-1369.
- 8 Cox G, Thomson NC, Rubin AS, et al. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(13): 1327-1337.
- 9 Pavord ID, Cox G, Thomson NC, et al. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(12): 1185-1191.
- 10 Castro M, Rubin AS, 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.
- 11 Torrego A, Solà I, Muñoz AM, et al. Bronchial thermoplasty for moderate or severe persistent asthma in adults [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 3: CD009910.
- 12 Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, et al. Long-term (5 year) safety of bronchial thermoplasty: Asthma Intervention Research (AIR) trial [J]. *BMC Pulm Med*, 2011, 11: 8.
- 13 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.
- 14 Pavord ID, Thomson NC, Niven RM, et al. Safety of bronchial thermoplasty in patients with severe refractory asthma [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2013, 111(5): 402-407.
- 15 Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, 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.