

· 综 述 ·

HRCT 及 Chartis 评估系统在 BLVR 治疗重度肺气肿中的应用及进展*

赖朝丽¹综述,郭述良^{2△}审校

(1. 重庆医科大学研究生院 400016; 2. 重庆医科大学附属第一医院呼吸内科 400016)

关键词:肺气肿;支气管镜肺减容;高分辨率 CT;Chartis 评估系统

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.03.037

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)03-0350-03

经支气管镜肺减容术(BLVR)是国际上治疗重度慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并肺气肿患者的热点技术,它可经多种方法实现,如支气管内活瓣置入(EBV)、气道旁路支架、热蒸汽消融、生物肺减容、支气管内线圈置入、支气管内封堵等技术。目前国内外临床研究最多的是 EBV, 研究显示具备高异质性肺气肿, 叶间裂完整和靶肺叶无旁路通气三要素的患者 EBV 疗效最好。新近出现的高分辨率 CT(HRCT)及 Chartis 评估系统可以系统解决上述三要素问题, 提高了 EBV 成功率及疗效, 极具开发应用前景。文中综述了 HRCT 与 Chartis 评估系统在 EBV 治疗重度肺气肿中机制及应用。

1 COPD 的概述、治疗现状及困境

COPD 是一种以气流受限不完全可逆, 进行性发展为特征的慢性疾病; 随着疾病不断进展, 均会出现不同程度的肺气肿。COPD 患者在急性加重期后, 临床症状虽缓解, 但其肺功能仍不断下降, 而且经常反复急性加重, 而逐渐产生各种心肺并发症, 严重影响患者的劳动能力和生活质量。COPD 是危害人类健康的常见病, 其在全球人群中发病率大约是 10%, 居全球死亡原因的第 4 位。我国对 7 个地区 20 245 名成年人调查, COPD 患病率占 40 岁以上人群的 8.2%^[1]。据世界卫生组织预测, 至 2020 年 COPD 将位居世界疾病经济负担第 5 位^[2]。到目前为止, COPD 并没有特效的药物, 药物治疗的目的是减轻症状和减少并发症, 现有的药物没有一种可以改变肺功能的不断下降。到严重肺气肿阶段, 药物治疗疗效差, 症状不能得到有效缓解。针对这部分患者, 临床提出多种外科手术式肺减容(LVRS)。近 20 多年来, LVRS 在肺气肿的外科治疗中取得了一定的效果, 但因其手术近期的死亡率较高(16%)且术后可出现严重并发症, 阻碍了 LVRS 在临床中的广泛应用及发展。目前临床研究最热的方向是 BLVR。BLVR 与 LVRS 相比, 术后严重并发症少, 技术相关性死亡率低, 平均住院天数减少, 费用较 LVRS 低, 手术时间短, 适应证较 LVRS 宽, BLVR 可多次、分阶段进行操作, 可在局麻下进行, 且能达成相同疗效, 因而从出现之初即被寄予厚望, 并得到更为深入的研究和临床实践探讨。

2 BLVR

BLVR 即通过支气管镜直视下采用多种微创非切除技术在靶肺支气管进行操作, 使肺气肿组织萎陷, 减除肺气肿严重的肺叶段容积, 使受限的正常肺组织恢复功能。主要包括 EBV、气道旁路支架、热蒸汽消融、生物胶肺减容、线圈肺减容。目前临床研究最多的是支气管内单向活瓣置入。

2.1 EBV EBV 即通过支气管镜及导管将单向活瓣置入靶肺支气管内, 气道远端肺组织内的气体和黏液可以顺利排出, 防止阻塞性肺炎的发生; 而近端气体不能到达远端肺, 使之塌陷甚至不张, 达到肺容积减少的目的。单向活瓣可分为两种,

一种是伞形瓣, 另一种是带镍钛诺支架的活瓣。通过不断改进更新, 支气管内活瓣已经有多种产品和不同大小型号可供选择。具体活瓣尺寸选择可以通过专用的气管镜下测量装置测量目标支气管内径后来做确定。两种活瓣都可以通过支气管镜回收。异质性肺气肿、具有完整叶间裂、靶肺叶与邻近肺叶无旁路通气的重度 COPD 患者是 EBV 最理想选择。

EBV 人体试验所获得的初步结果表明, EBV 能提高患者肺功能、运动耐量、生活质量和生存率。相关研究表明, EBV 术后 3 个月随访, 有 18%~46% 的患者可看到 FEV1 的提高; 11%~55% 的患者 6 min 步行试验较术前有显著临床差异; 85% 以上患者术后 1 个月呼吸困难明显改善; 圣乔治评分(SGRQ)得到明显改善非常常见^[3]。在欧洲的大样本、随机对照研究中, 患者接受 EBV 治疗和接受最佳内科治疗的对照组相比较^[4]。该研究结果, 特别是对实现肺减容和达到良好临床效果的亚组关键因素的分析, 提供了十分有价值的信息。研究数据显示, 目标肺减容的实现与 FEV1 的显著提高, 生活质量、SGRQ、运动耐量、6 min 步行试验的改善密切相关。研究亚组的数据分析显示: EBV 治疗组中具有完全叶间裂同时具有高度异质性的患者行 EBV 治疗组较总的 EBV 治疗组中 FEV1、SGRQ、6 min 步行试验有明显提高(FEV1 提高 18.8%, SGRQ 提高 -8.3, 6 min 步行试验提高 30.8%), 同时具有完全叶间裂及高度异质性肺气肿患者术后平均靶肺叶容积减少 86.4%。试验数据的进一步分析表明, 临床效果和肺减容的程度直接相关^[5], 6 个月后复查 CT, 靶肺叶体积变化越大, FEV1、SGRQ、6 min 步行试验改善越大。

2.2 气道旁路支架 气道旁路支架即利用气管镜多普勒超声技术和穿刺技术, 在肺气肿组织和邻近较大气道间建立人工旁路, 同时置入支架保持旁路的持续开放, 以利于肺内气体排出, 减少肺内残气, 加强靶肺组织的通气和萎陷, 减少因小气道塌陷造成的阻塞性通气功能障碍, 实现肺减容; 适用于同质性肺气肿。目前关于气道旁路支架的相关临床研究较少。一项临床多中心开放性研究 35 例均质性肺气肿患者行气道旁路减容^[6], 术后 6 个月随访, 其平均残留量减少了 400 mL, 呼吸困难评分下降了 0.5 分; 肺功能、6 min 步行试验(6MWT)和 SGRQ 无显著变化。

2.3 热蒸汽消融 热蒸汽消融即通过气管镜将导管送入靶肺, 膨胀导管头球囊封闭治疗区域, 释放预定计量热蒸汽, 致使靶区肺组织急性损伤后修复、纤维化而达到肺减容; 适用于异质性肺气肿。此方法不需要植入假体, 同时是不可逆的。Venuta 等^[7] 研究中显示叶间裂的完整性对热蒸汽肺减容无或者有很小影响, 即叶间裂不完整的肺气肿患者选用热蒸汽肺减容可获得良好效果。目前关于热蒸汽消融的临床研究资料较少。

* 基金项目: 国家“十二五”科技重大专项(2012ZX10003-009); 国家临床重点专科专项经费资助(卫办医政函[2012]949 号)。 作者简介:

赖朝丽(1987-), 在读硕士, 主要从事呼吸内科疾病研究。 △ 通讯作者, Tel:13101363078; E-mail:guos1999@sina.com。

2.4 生物胶肺减容 生物胶肺减容即通过支气管镜将生物凝胶注入严重肺气肿组织肺泡内,导致肺气肿组织局部炎症、纤维化、瘢痕收缩,减少死腔,类似于 LVRS。一般术后 6~8 周后产生功能性肺容积减少^[8]。该方法不受侧支通气影响,同质性及异质性肺气肿均适用,生物胶减容所产生的疗效呈剂量依赖性,肺功能测定及影像学的改变显示大剂量治疗后改变更显著^[9-10]。胶减容需进一步研究疗效持续时间问题,因生物胶具有可降解性。

2.5 弹簧圈肺减容 弹簧圈肺减容即在气管镜和 X 线透视辅助下,将弹簧圈(一种镍钛记忆合金)通过专用输送系统送入治疗区域,释放并按预定方式折叠收拢,使相应肺组织折叠、压缩以减少肺气肿组织容积,促进邻近相对正常肺组织膨胀、通气。异质性及均质性肺气肿均适用,但一项初步研究表明,弹簧圈更倾向适合非均质性肺气肿^[11]。该方法目前处于临床研究初期,尚无大样本量研究。

研究表明 BLVR 是安全、有效的治疗重度肺气肿的微创方法。比较几种方法后显示,EBV 是目前临床研究应用最广的一种,它具有操作可逆、安全、并发症少的优点。但是其临床疗效受多方面因素影响,最主要影响因素是肺内旁路通气、肺的异质性和叶间裂的完整性。因此,为提高 EBV 疗效,术前需严密判断患者肺异质性问题、叶间裂是否完整及靶区肺与邻近肺组织有无旁路通气。HRCT 及 Chartis 评估系统可很好评估以上问题。

3 HRCT 及 Chartis 评估系统在 BLVR 治疗重度肺气肿中的应用

3.1 HRCT 在 BLVR 中的应用 HRCT 为薄层(1~2 mm)扫描及高分辨率算法(一般是骨算法)重建图像的检查技术。它使用的是传统 CT 扫描仪,但是在成像时会精确一些参数,以最大化空间分辨率,主要用于观察病灶的细微结构。HRCT 能清晰地显示肺组织的细微结构(肺小叶气道、血管及小叶间隔、肺间质及毫米级的肺内小结节等),几乎达到能显示与大体标本相似的形态学改变,可显示常规 CT 所不能发现的肺气肿,从形态学上清楚显示肺气肿的分布范围,同时可以观察到肺组织被压缩的情况和是否有足够的正常肺组织支持肺功能的恢复^[12]。Stern 等^[13]的研究显示,肺平均 CT 值呼吸之间差值小于 100 HU 表示有气体潴留,大于 100 HU 为正常。肺气肿患者的呼吸之间的 CT 差值小于 100 HU。HRCT 实现了各向同性,可任意方向重建图像,为定量评价 COPD 患者肺和支气管改变提供了可能^[14-16]。HRCT 矢状位重建可直观评估叶间裂的完整性,尤其是连续动态观察;而冠状位重建和肺气肿定量分析(VIDA 软件系统)对肺气肿异质性评估较好。HRCT 将肺气肿量化,有利于肺气肿的分级和治疗前后的评估^[12]。规定 HRCT 测得肺薄壁组织的 HU 值在-1 024~-900 为肺气肿组织,在-900~-200 为正常肺组织^[12]。患者术前经 HRCT 检查后,将其图像输入个人电脑,使用 VIDA 系统分析后可以自动显示每一层肺气肿的分布,每一层以及上、中、下肺,左右肺的肺气肿分布值,提供肺气肿是否为非均质性、肺气肿具体分布区域、肺气肿的程度、靶肺叶容积等具体信息,为选择肺减容方式提供依据,可估计患者术后远期疗效^[17]。此外,HRCT 图像可显示支气管管壁及管腔并可测量其直径,为初步估计 EBV 时选择单向活瓣的大小、型号提供帮助。D'Andrilli 等^[18]研究显示术前 HRCT 可见完整叶间裂是预测 EBV 术后良好预后的一个重要因素。Sciurba 等^[19]的一个多中心随机研究显示,术前 HRCT 评估为叶间裂完整的异质性肺气肿患者行 EBV 效果更好。

国际上多数研究常将 BLVR 疗效评价定在术后 1、3、6 个

月和 1 年。BLVR 患者术后 HRCT 随访主要用于评估术后置入假体是否移位、患者肺气肿演变情况、术后叶间裂完整性是否变化、患者靶肺叶体积的变化、患者肺部并发症发生情况等。一项关于 EBV 的多中心双向性非随机化临床研究中^[20],91 例患者共置入单向活瓣 609 只,术后 6、12 个月 HRCT 随访显示:总肺容量(TLC)无改变,87%受试者靶肺叶容积减少约 10%,94%受试者未治疗区域肺容积增加约 11%。Williams 等^[17]研究显示,在 BLVR 术后 30 d 患者 HRCT 未看到明显的肺亚段不张或肺叶塌陷,同时未发现置入假体的移位。D'Andrilli 等^[18]研究中显示,在长期随访 EBV 术后患者中,HRCT 叶间裂不可见患者病死率高于叶间裂可见患者。Herth 等^[21]研究在术前和术后 30 d 用 HRCT 测量靶肺叶的容积,规定术后靶肺叶容积减少大于 350 mL 为有显著变化,纳入研究的 51 例患者中有 36 例患者术后靶肺叶容积减少大于 350 mL。

3.2 Chartis 评估系统在 BLVR 中的应用 Chartis 评估系统是确定肺叶间是否存在旁路通气的新方法。其评估过程是在患者清醒镇静、自主呼吸条件下,通过支气管镜将一个一次性的终末端带有球囊的导管送到靶区的一个气道,球囊充气后可以阻塞该气道。靶区域内的气体只能通过 Chartis 导管的中心内腔流出,把导管的另一端连接到 Chartis 主机,就可以显示气流和压力,同时也可以计算出气道阻力,进而判断靶肺叶有无旁路通气。每一个肺叶评估平均需要 3~5 min。如主机上显示气流随时间逐渐减弱直至消失,则不存在叶间旁路通气。经 Chartis 评估系统评估肺叶间旁路通气情况后,为医生选择放置 EBVs 的最合适的部位及取得最佳治疗效果提供了可能。在德国、荷兰和瑞典开展的一项关于 Chartis 评估系统的研究中,80 例患者在支气管内单向瓣膜置入之前接受 Chartis 评估,Chartis 法预测有效的患者,其靶肺叶容量减少和肺功能相关改善与 Chartis 法预测无效的患者相比,差异有统计学意义^[21]。通过 Chartis 评估旁路通气阴性(CV-)的患者,可以达到显著的临床肺减容(至少 350 mL)。而 Chartis 评估旁路通气阳性(CV+)的患者无法达到。该研究中参与评估的 80 例患者的结果表明,Chartis 系统评估旁路通气可以达到 75%的准确度。CV-的患者总的肺减容量(TLVR)、FEV1 的提高和 CV+的患者相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。CV-的患者,术后 30 d 平均提高 FEV1%为(23±24)%,58%的 CV-患者达到提高 FEV1≥15%的有意义的临床显著差异(MCID);6MWT 平均增加 31 m,53%的 CV-患者达到 6MWT 增加≥26 m 的 MCID;SGRQ 平均降低 13 分,73% CV-患者达到降低 4 分的 MCID。该研究中,Chartis 评估系统无严重不良事件发生。6 例患者发生气胸,这是 EBV 疗法已知的一过性并发症,经标准治疗后恢复,所有患者均显示靶肺叶容量有显著减少。

以上研究结果表明,术前 Chartis 评估系统评估旁路通气阴性患者行 EBV 效果更显著。Chartis 评估系统无疑是 BLVR 患者术前评估的一个不可或缺的工具,为 BLVR 术后疗效的预测提高提供了帮助。

4 展 望

BLVR 是一种可行的、安全、可达长期持久的疗效改善的治疗重度 COPD 的微创技术,包括多种减容方法,其中 EBV 在国际临床治疗中应用最普遍。BLVR 在我国进入临床应用不多,在应用和推广此项技术时应重视术前评估,选择合适的患者,这是提高手术成功率的前提。HRCT 及 Chartis 评估系统是 EBV 术前选择同时具有高度异质性肺气肿、叶间裂完整和靶肺叶无旁路通气三要素患者的重要工具。具备以上三要素则手术成功率增加,且可获得显著疗效,并且术后并发症较少。

此外,HRCT 也是 BLVR 术后患者疗效评估的其中一种重要方法。适时的进行随访疗效评估,有利于观察病情变化,及时发现问题,节省相关医疗支出。本文虽强调严格的术前评估的重要性,但也不能忽视正确、精准的术中操作技术的提高,其同样也是术后疗效以及术后并发症发生的一个重要影响因素。

BLVR 在我国是一项新兴的肺脏介入技术,作者认为在未来的研究重点应该是开展多中心、前瞻性、大样本的随机对照研究,对不同 BLVR 的临床价值作出对比,探讨不同方法的最佳适用人群,持续改进,探寻多种方法联合治疗,以进一步提高 BLVR 的疗效和安全性,减少并发症的发生。

参考文献:

[1] Zhong N, Wang C, Yao W, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: a large, population-based survey[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(8):753-760.

[2] Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections [J]. *Eur Respir J*, 2006, 27(2):397-412.

[3] Ernst A, Anantham D. Bronchoscopic lung volume reduction[J]. *Pulm Med*, 2011, 2011:610802.

[4] Sciruba F, Ernst A, Herth F, et al. A randomised study of endobronchial Valves for Advanced emphysema [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(13):1233-1244.

[5] Herth FJ, Gompelmann D, Ernst A, et al. Endoscopic lung volume reduction[J]. *Respiration*, 2010, 79(1):5-13.

[6] Cardoso PG, Snell GI, Hopkins P, et al. Clinical application of airway bypass with paclitaxel-eluting stents: early results[J]. *J Thor Card Surg*, 2007, 134(4):974-981.

[7] Venuta F, Anile M, Diso D, et al. Long-term follow-up after bronchoscopic lung volume reduction in patients with emphysema[J]. *Eur Respir J*, 2012, 39(5):1084-1089.

[8] Reilly J, Washko G, Pinto-Plata V, et al. Biological lung volume reduction: a new bronchoscopic therapy for advanced emphysema[J]. *Chest*, 2007, 131(4):1108-1113.

[9] Criner GJ, Pinto-Plata V, Strange C, et al. Biologic lung volume reduction in advanced upper lobe emphysema: phase 2 results[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179(9):791-798.

[10] Refaely Y, Dransfield M, Kramer MR, et al. Biologic lung

volume reduction therapy for advanced homogeneous emphysema[J]. *Eur Respir J*, 2010, 36(1):20-27.

[11] Slebos FJ, Ernst A. Bronchoscopic lung volume reduction with a dedicated coil: a clinical pilot study[J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2010, 4(4):225-231.

[12] 张伟宏, 朱杰敏. 影像学在肺减容手术中的作用[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2000, 23(8):460.

[13] Stern E, Webb WR. Dynamic imaging of lung morphology with ultrafast high-resolution computed tomography[J]. *J Thorac Imaging*, 1993, 8(4):273-282.

[14] 辛小燕, He W, 谭春婷. HRCT 定量评价哮喘和 COPD 患者气道壁厚度差异的研究[J]. *中国医学影像技术*, 2008, 24(7):1029-1032.

[15] 邹利光, 孙清荣, 刘卫金, 等. 多层螺旋 CT 肺容积和肺密度指标与肺通气功能的相关性研究[J]. *中国医学影像技术*, 2008, 24(11):1785-1788.

[16] Lee YK, Oh YM, Lee JH, et al. Quantitative assessment of emphysema, air trapping, and airway thickening on computed tomography[J]. *Lung*, 2008, 186(3):157-165.

[17] Williams JT, Snell G. 133Xenon ventilation scintigraphy applied to bronchoscopic lung volume reduction techniques for emphysema: relevance of interlobar collaterals [J]. *Int Med J*, 2005, 35(2):97-103.

[18] D'Andrilli A, Vismara L, Rolla M, et al. Computed tomography with volume rendering for the evaluation of parenchymal hyperinflation after bronchoscopic lung volume reduction[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009, 35(3):403-407.

[19] 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.

[20] Robert LC, Bartolome R. Celli, lung volume reduction therapies for advanced emphysema: an update[J]. *Chest*, 2010, 138(2):407-417.

[21] Herth FJ, 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.

(收稿日期:2013-08-19 修回日期:2013-09-03)

· 综 述 ·

肺癌患者生活质量测评方法及相关因素分析的研究进展*

邵青¹综述, 王东², 杨卫兵^{1△}审校

(1. 遵义医学院附属肿瘤医院 563099; 2. 第三军医大学大坪医院野战外科研究所肿瘤中心, 重庆 400042)

关键词: 肺肿瘤; 生活质量; 测评方法

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.03.038

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)03-0352-04

肺癌是全球范围内发病率和病死率最高的恶性肿瘤。据统计, 2008 年全球新发肺癌 160 万例, 约有 137 万例肺癌相关

性死亡, 占全球癌症死亡总数的 18.2%, 其发病率仍在逐年增加。生存分析显示肺癌患者生存时间短, 1 年生存率为 42%, 5

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81171904); 贵州省优秀科技教育人才省长专项资金项目(黔省合字[2009]-46 号)。作者简介: 邵青(1987-), 硕士, 主要从事胸部肿瘤的综合治疗研究。△ 通讯作者, Tel: 18985659938, E-mail: ywb1111@126.com。