

以气道平滑肌为靶点的支气管热成形术研究进展

方章兰, 祝筱茜, 阳昊, 罗玲*

重庆大学附属肿瘤医院, 重庆

收稿日期: 2022年11月12日; 录用日期: 2022年12月7日; 发布日期: 2022年12月14日

摘要

支气管哮喘已逐渐成为严重危害世界各国居民生命健康的重大疾病, 而气道平滑肌(ASM)作为气道壁的组成部分, 是支气管哮喘治疗的一个新兴靶点, 支气管热成形术(BT)就是一项针对重症哮喘患者, 以ASM为治疗靶点的内镜下介入技术, 目前已在美国、欧洲、中国和许多其他国家被许可用于治疗哮喘。本文总结了BT治疗支气管哮喘的机制研究进展以及真实世界中BT治疗的效果与安全性评价, 以期为临床指导提供参考意义。

关键词

支气管哮喘, 气管平滑肌, 支气管热成形术

Research Progress of Bronchial Thermoplasty Targeting Airway Smooth Muscle

Zhanglan Fang, Xiaoqian Zhu, Hao Yang, Ling Luo*

Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing

Received: Nov. 12th, 2022; accepted: Dec. 7th, 2022; published: Dec. 14th, 2022

Abstract

Bronchial asthma has gradually become a major disease that seriously endangers the life and health of people all over the world. Airway smooth muscle (ASM), as a component of the airway

*通讯作者。

wall, is a new target for the treatment of bronchial asthma. Bronchial thermoplasty (BT) is an endoscopic intervention technology targeting ASM for patients with severe asthma. It is currently licensed to treat asthma in the United States, Europe, China and many other countries. This paper summarized the research progress of BT treatment mechanism of bronchial asthma and the real world BT treatment effect and safety evaluation, in order to provide reference for clinical guidance.

Keywords

Bronchial Asthma, Airway Smooth Muscle, Bronchial Thermoplasty

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 介绍

支气管哮喘已逐渐成为严重危害世界各国居民生命健康的重大疾病, 据统计到 2025 年, 全球支气管哮喘患者数量将达到 4 亿[1]。在我国, 支气管哮喘患者约占人口基数的 3%, 且由于我国尚处于经济快速发展时期, 日益恶化的环境质量极有可能使得哮喘的发病率进一步升高[2]。支气管哮喘是一组与气道高反应相关的慢性炎症性疾病, 而气道平滑肌(airway smooth muscle, ASM)作为气道壁的组成部分不仅参与炎症反应、气道重构等过程, 更为重要的是 ASM 作为主导和实现气道收缩-舒张功能的重要靶组织, 是支气管哮喘治疗的一个新兴靶点[3]。

支气管热成形术(Bronchial thermoplasty, BT)就是一项针对重症哮喘患者, 以 ASM 为治疗靶点的内镜下介入技术, 工作原理是通过支气管热成型系统向气道输送射频能量, 并通过严格控制接触部位、时间、温度、能量等参数, 引起特定部位气道上皮细胞脱落、腺体损伤、ASM 变性坏死, 随后上皮细胞及腺体修复再生, ASM 退化、消失或被成纤维细胞取代[4] [5], 从而发挥对哮喘的治疗作用。目前该技术在美国、欧洲、中国和许多其他国家被许可用于治疗哮喘。BT 治疗的靶点是 ASM, 其他机制还包括气道上皮细胞、神经、细胞外基质和炎性细胞结构或功能改变等[6], 本文就 BT 在哮喘治疗的机制及安全性方面的进展进行综述。

2. BT 治疗支气管哮喘的机制研究进展

2.1. ASM 质量减少

气道重塑是支气管哮喘的主要病理特征, 气道组织中 ASM 增生肥大是气道重塑的主要表现之一, 支气管哮喘患者尤其是重症患者, ASM 质量明显增加[3]。一项来自澳大利亚和加拿大对致死性及非致死性哮喘进行尸检的研究显示, 估计 ASM 内平均肌细胞体积、每段气道的肌细胞数量、细胞外基质体积分数, 并在一般线性回归模型的基础上对受试组进行比较后发现, 非致死性和致死性哮喘患者的大气道平滑肌细胞明显肥大, 但致死性哮喘患者的大气道和小气道平滑肌细胞均有增生[7]。Carmela Pepe 等对 15 例重度哮喘患者和 13 例中度哮喘患者的支气管内膜活检标本进行组织学图像分析, 测量上皮完整性、细胞层面积、上皮下纤维化以及上皮层与 ASM 层之间的距离, 发现重度哮喘患者的 ASM 面积大于中度哮喘患者(0.24 ± 0.03) mm vs (0.05 ± 0.01) mm, $P < 0.001$), 认为平滑肌改变是区分重度和中度哮喘的关键结构[8]。更多的研究均提示 ASM 增生可能导致气道高反应性、肺功能受损、哮喘症状控制不良, 因此 ASM 是支

气管哮喘治疗的潜在靶点,减少ASM可能有利于哮喘的控制[9][10]。

由Danek等最早开展的BT动物实验发现以65℃及75℃烧灼犬气道壁可有效减少ASM,气道对乙酰胆碱激发的气道反应性随ASM减少而下降,且效果稳定维持3年[11]。Miller选择疑诊或确诊肺癌而计划进行肺切除的患者,在肺切除术前3周内,于常规术前支气管镜检查期间进行BT,而在随后肺切除后的组织学检查均显示ASM减少,效果仅限于气道壁和紧邻的支气管周围区域[12]。哮喘患者的支气管活检研究也证实BT治疗后ASM的减少[13][14][15][16]。Chakir J纳入了对ASM基线面积未进行限制的严重哮喘受试者,结果显示,ASM面积从基线时的 $12.9\% \pm 1.2\%$ 下降到BT后的 $4.6\% \pm 0.8\%$,绝对值下降8.3%,其中5名ASM面积在基线时大于或等于15%的受试者在BT后平均减少了16.2%,研究认为BT后的ASM质量减少与纤维化的部分替代等有关,但ASM或网状基底膜厚度的减少与BT后的临床改善之间没有关联[13]。但Miller对BT治疗进行12月随访,发现其临床结果改善则与ASM质量有关[12]。

TASMA研究的初步报告示BT后ASM质量减少,但对对照组或未经治疗的右中叶ASM质量无变化(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02225392)[17][18]。该研究2021年的报告指出BT治疗后ASM质量减少大于50%,但治疗反应与ASM基线质量无关[18]。D'Hooghe JNS也发现BT治疗可导致ASM质量减少,首次显示基线FEV1与BT后ASM质量下降呈负相关,揭示BT在气道重塑明显的哮喘患者中能更有效地降低ASM质量,从而改善肺功能[19]。在ASMATHERM研究中,纳入15例严重未控制的哮喘患者并行BT治疗,发现ASM质量的减少与BT后1年哮喘控制、生活质量的改善以及严重恶化事件的减少相关(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01777360)[18]。

此外,成像技术已被用于研究BT对气道厚度的影响。一项对26名严重哮喘患者的研究显示,BT后1年,CT气道壁厚度降低(BT前为1.5 mm; BT后为1.1 mm; $P < 0.05$),空气潴留值(BT前中位数为14.25%; BT后中位数为3.65%; $P < 0.001$)改善[20]。另一项BT前后CT三维气道分析显示,BT后支气管管腔扩张,支气管壁厚度减少[21]。两名患者在BT后对气道进行光学相干断层扫描,随访2年,有反应的患者气道壁厚度减少,而无反应的患者气道壁厚度增加[22]。综上,BT可能会减少哮喘患者的ASM质量,但不能确定临床获益是否是由于这种机制。

2.2. ASM 功能改变

ASM收缩被认为是支气管收缩的关键效应器,哮喘患者的ASM收缩程度更显著。BT可以通过降低ASM的收缩力来改变气道功能,Peter Dyrda研究了牛ASM在暴露于各种热负荷和/或药物干预之前和之后的等长收缩变化,发现乙酰胆碱诱发的等长收缩具有明显的热敏感性,分别在低于50℃和高于55℃时具有阈值和完全抑制,对5-羟色胺或KCl的收缩反应同样受到影响,这种热敏感性在15分钟内形成,但在几天内没有进一步发展(如此快速的时间过程排除了热休克蛋白、凋亡、自噬和坏死)。同时发现肌动蛋白-肌球蛋白相互作用的功能变化先于任何坏死或凋亡的组织形态学证据,因此推论,BT中使用的温度可能使运动蛋白变性,从而直接破坏肌动蛋白-肌球蛋白相互作用,导致ASM功能立即丧失[23]。Danek CJ在动物实验中发现当温度高于55℃时,乙酰胆碱对牛ASM的收缩功能受到抑制,肌动蛋白-肌球蛋白相互作用对温度同样敏感,体外温度对平滑肌反应性的急性影响是否转化为BT后气道收缩力的长期降低尚不清楚[11]。此外,BT也可能通过硬化气道壁或减少ASM分泌促炎症介质来改变ASM功能[24]。

2.3. 气道上皮细胞、腺体、神经、细胞外基质成分的改变

BT还可能通过改变气道上皮细胞、腺体、神经或细胞外基质成分的结构和/或功能来改善哮喘的临床疗效。在一项观察性研究中,BT不但减少了平滑肌质量,而且上皮下基底膜厚度、粘膜下神经、ASM相关神经和神经内分泌细胞均有减少,而对上皮下粘液腺或上皮结构没有影响[15]。在其他研究中,BT

降低了 I 型胶原沉积和网状基底膜厚度[13] [14]。Chakir 等利用组织活检的方法对 17 例 BT 术后患者进行随访,发现 BT 前患者气道 I 型胶原蛋白沉积厚度达 $(6.8 \pm 0.3) \mu\text{m}$, 术后 2~14 周减少到 $(4.3 \pm 0.2) \mu\text{m}$, 但其认为哮喘症状的改善与组织病理学改变间的具体关联有待进一步研究[13]。Chakir 随后大于 27 个月的随访研究显示 BT 后支气管上皮细胞增殖和基底祖细胞数量增加, MUC5AC 粘蛋白表达减少, 与治疗期间严重恶化率的降低有关, 因此作者推测, BT 的长期益处可能至少部分归因于支气管上皮结构的改善[25]。另一项研究报告 BT 后 6 个月气道上皮完整性增加[26]。Prettonali 及其同事在对 15 例严重哮喘患者的研究中发现, 粘膜下神经和上皮神经内分泌细胞数量的减少与 BT 后 1 年严重恶化的减少相关, 与哮喘控制试验(ACT)和 AQLQ 评分的改善相关[15]。一项来自我国最近的动物实验发现, 经 BT 处理后, 犬 ASM 的 M3 受体的平均光密度显著降低, 提示 BT 治疗涉及神经机制, 其 M3 受体的表达与神经生长因子和 III 型前胶原蛋白的表达呈正相关, 与 FEV1 值呈负相关, 说明 M3 受体在慢性哮喘模型中多个方面参与气道重塑, 通过抑制 M3 受体的表达, 支气管周围的平滑肌增厚和胶原沉积明显减少, 从而抑制气道重塑[27]。总之, 初步数据表明气道上皮和神经机制均可能参与 BT 的作用模式。

2.4. 气道炎症的改变

关于 BT 对哮喘炎症生物标志物的影响的研究资料有限。一项对 11 例严重哮喘患者的研究表明, BT 后 6 周, ASM 肌动蛋白表达减少, 支气管肺泡灌洗液中转化生长因子 $\beta 1$ 和趋化因子(C-C 基序)配体 5 (CCL5)的浓度降低, 肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体浓度增加, 而 IL-4、IL-5 和 IL-17 水平未受影响, 推测 BT 对 ASM 肌动蛋白、气道炎症及细胞凋亡等多方面产生影响, 但完整的信号通路及该影响是否长期存在有待进一步研究[16]。一项对 15 名接受 BT 的患者的小型回顾性研究报告, 术后 1 年外周血嗜酸性粒细胞计数减少, 但其机制尚不确定[28]。TASMA 研究发现 BT 的治疗反应与血清 IgE 和嗜酸性粒细胞水平相关, 但与 ASM 基线质量无关[18]。关于 BT 对血液基因表达影响的初步报告发现, 包括与嗜酸性粒细胞炎症、T 细胞活化和神经元功能相关的途径都显著减少, 因此作者推测 BT 的有益效果可能部分归因于过敏性炎症的调节和神经对气道功能的控制。此外, Kirby [22]等利用光学相干断层扫描技术(optical coherence tomography, OCT)及组织活检随访 2 例 BT 后患者 2 年。其中 1 例患者术前气道上皮炎症明显, 6 个月及 2 年时气道上皮炎症再发, 气管壁较 6 周时明显增厚, 哮喘症状再发, FEV1 较前恶化。另 1 例患者术前气道上皮无明显炎症, 术后 3 周气道壁仅一过性水肿, 6 个月及 2 年时气道上皮及上皮下胶原沉积正常, 气道壁 2 年后仍明显比术前更薄, 哮喘症状及 FEV1 改善效果持续 2 年, 提示 BT 疗效与气道炎症、胶原蛋白沉积及气道壁厚度相关。但是, Pretolani M 却发现 BT 后支气管粘膜嗜酸性粒细胞没有减少, 这表明 BT 的临床益处不是由于气道嗜酸性炎症减轻[15]。综上, BT 对哮喘患者气道炎症的影响仍需进一步研究。

2.5. 小气道功能的改变

小气道功能障碍是严重哮喘以及难治性哮喘的特征[29]。BT 是否会影响周围气道($< 3 \text{ mm}$)的结构或功能尚不确定, 尤其是当治疗应用于大气道($> 3 \text{ mm}$)时, BT 后进行的 CT 成像显示, 治疗气道附近出现急性支气管周围实变, 因此 BT 的效果可能涉及周围气道[30] [31]。在对严重哮喘患者进行的小型观察研究发现, BT 后, 通过强迫振荡技术, 肺静态、动态顺应性和肺阻力测量评估小气道的功能有所改善[32] [33]。现有的数据表明, BT 的一些临床益处可能是由于对小气道的影响[34]。一项 BT 治疗后 12 个月的随访研究发现, 在 BT 治疗的远端气道, 观察肺容量时气道容积增加 $(38.4 \pm 31.8)\%$ ($P = 0.03$), 观察功能残气量时气道容积增加 $(30.0 \pm 24.8)\%$ ($P = 0.01$), 远端气道容积的变化与哮喘控制问卷(ACQ)的改善相关($r = -0.71, P = 0.02$) [35]。

3. 真实世界中 BT 治疗的效果与安全性评价

3.1. 真实世界中 BT 治疗的效果评价

林江涛[2]等回顾性分析 2014 年 3 月至 2017 年 11 月在中日友好医院接受 BT 治疗的 70 例重度哮喘患者的临床资料, 术后 2 年重度哮喘急性发作频率、哮喘急性发作急诊就诊频率、哮喘急性发作住院频率较治疗前分别下降 71.9%、88.9%、83.3% (均 $P < 0.001$)。术后 2 年哮喘控制测试(ACT)评分、微型哮喘生活质量调查问卷(mini-AQLQ)评分均显著高于术前。术后 2 年第一秒用力呼气容积(FEV1)、FEV1 预计值%、FEV1 与用力肺活量(FVC)的比值(FEV1/FVC)均显著高于术前; 治疗后年哮喘药物费用及年哮喘总治疗费用均显著低于术前, 84.3%患者主观评价治疗有效。另一项自身对照研究[6], 11 例重症哮喘患者接受 BT 治疗, 对比治疗前后左肺下叶气道组织学染色情况, 发现治疗后 ASM 质量占比、胶原蛋白质量占比均显著降低; ACT 评分和 mini-AQLQ 评分均显著提高。ASM 质量占比与 ACT 评分、mini-AQLQ 评分、FEV1%预计值均呈负相关; 胶原蛋白质量占比与 ACT 评分、mini-AQLQ 评分均呈负相关。提示 BT 可改善重症哮喘患者气道重塑, 提高患者哮喘控制水平和生活质量, 气道重塑改善与哮喘控制水平及生活质量的提高存在相关性。

Bicknell 等[36]统计经 BT 治疗后患者的临床疗效发现约有 50%患者实现治疗降级、哮喘控制及发作减少等临床获益。一项来自荷兰的研究[37]显示 BT 后肺功能保持稳定, FEV1 的改善与哮喘问卷(包括 AQLQ)的改善相关。强迫振荡技术测量的呼吸阻力基线较低与良好的 BT 反应相关。刘国梁等评估了经过高剂量吸入糖皮质激素(ICS)和长效 β_2 -受体激动剂(LABA)治疗后仍无法控制的重症哮喘患者行 BT 治疗的有效性和安全性, 证实 BT 治疗可以减少哮喘重度加重和就诊率, 从而提高重症哮喘患者的生活质量[38]。Aftab GM 回顾分析 BT 治疗严重哮喘患者的安全性和有效性, 他们搜索了在线数据库 PUBMED, 以支气管热成形术和哮喘为关键词, 包括 2007 年至 2021 年的试验, 发现 BT 可减少与哮喘相关的住院、急诊和哮喘恶化, 并持续受益 5~10 年[39]。

3.2. BT 治疗的安全性评价

Bicknell S 等的一项单中心观察性研究报告了 BT 治疗的有效性和安全性[36]。随后, 一项长达 2~4 年的研究显示, BT 治疗具有良好的长期安全性[15]。但 BT 治疗的安全性仍不容忽视, 有文献报道了 BT 后出现可逆性大叶肺不张、哮喘加重、肺脓肿、肺假性动脉瘤和需要栓塞治疗的大咯血, 以及支气管扩张等并发症[40] [41]。林江涛等对 183 例次 BT 后近期呼吸不良事件进行分析, 发现 BT 术后 3 周内虽有短期咳嗽、咳痰、喘息等哮喘样症状加重风险, 但程度较轻, 约 1 周左右可自行缓解或对症治疗缓解[42]。12 例患者在 34 次 BT 手术后 <5 h 内完成 34 次胸部 X 线检查, 91%的病例出现影像学异常, 但几乎所有的病例均无临床影响[31]。刘国梁等的研究也提示 BT 治疗的不良反应持续时间较短, 治疗收益大于风险[38]。

4. 总结

BT 的作用机制可能比单纯的 ASM 减少更为复杂, 目前仍不完全清楚, 需要更多的研究来阐明 BT 对气道病理生理学的影响, 包括气道重塑和神经支配等。考虑到 BT 相关损伤的长期影响尚不能确定, 还需要进一步的研究来证明 BT 长期的安全性和有效性。GINA 在 2014 年及 2015 年的指南中将 BT 的证据等级由 D 级提升为 B 级, 建议在部分成人重症哮喘患者中应用, 但临床工作者仍需谨慎选择患者。

基金项目

沙丁胺醇联合 ROCK 抑制剂对气道平滑肌的舒张作用的协同效应研究(重庆市自然科学基金,

cstc2019jcyj-msxmx0671)。

参考文献

- [1] Rajaram, M., Selvarajan, S., Neelamegan, R., *et al.* (2019) Effects of Genetic Polymorphisms in Vitamin D Metabolic Pathway on Vitamin D Level and Asthma Control in South Indian Patients with Bronchial Asthma. *Lung India*, **36**, 483-491. https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_23_19
- [2] 农英, 林江涛, 陈昕, 等. 真实世界重度支气管哮喘患者支气管热成形术后两年的效果评价[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(22): 1730-1735.
- [3] Aghasafari, P., George, U. and Pidaparti, R. (2019) A Review of Inflammatory Mechanism in Airway Diseases. *Inflammation Research*, **68**, 59-74. <https://doi.org/10.1007/s00011-018-1191-2>
- [4] Mandovra, N.P., Leuppi, J.D., Herth, F.J.F. and Chhajed, P.N. (2019) Interventions in Asthma and COPD. *Therapeutische Umschau*, **76**, 328-336. <https://doi.org/10.1024/0040-5930/a001097>
- [5] Brown, R.H., Wizeman, W., Danek, C. and Mitzner, W. (2005) Effect of Bronchial Thermoplasty on Airway Distensibility. *European Respiratory Journal*, **26**, 277-282. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00006605>
- [6] 顾宪民, 林江涛, 农英, 等. 支气管热成形术对重症支气管哮喘患者气道重塑、哮喘控制水平和生活质量的影响[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(20): 1573-1577.
- [7] James, A.L., Elliot, J.G., Jones, R.L., *et al.* (2012) Airway Smooth Muscle Hypertrophy and Hyperplasia in Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **185**, 1058-1064. <https://doi.org/10.1164/rccm.201110-1849OC>
- [8] Pepe, C., Foley, S., Shannon, J., *et al.* (2005) Differences in Airway Remodeling between Subjects with Severe and Moderate Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **116**, 544-549. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.06.011>
- [9] 钟志成, 陈娉娉, 李静, 等. 支气管热成形术治疗支气管哮喘的机制探究[J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(23): 1824-1827.
- [10] Dowell, M.L., Lavoie, T.L., Solway, J. and Krishnan, R. (2014) Airway Smooth Muscle: A Potential Target for Asthma Therapy. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, **20**, 66-72. <https://doi.org/10.1097/MCP.000000000000011>
- [11] Danek, C.J., Lombard, C.M., Dungworth, D.L., *et al.* (2004) Reduction in Airway Hyperresponsiveness to Methacholine by the Application of RF Energy in Dogs. *Journal of Applied Physiology*, **97**, 1946-1953. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01282.2003>
- [12] Miller, J.D., Cox, G., Vincic, L., *et al.* (2005) A Prospective Feasibility Study of Bronchial Thermoplasty in the Human Airway. *Chest*, **127**, 1999-2006. <https://doi.org/10.1378/chest.127.6.1999>
- [13] Chakir, J., Haj-Salem, I., Gras, D., *et al.* (2015) Effects of Bronchial Thermoplasty on Airway Smooth Muscle and Collagen Deposition in Asthma. *Annals of the American Thoracic Society*, **12**, 1612-1618. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201504-208OC>
- [14] Salem, I.H., Boulet, L.P., Biardel, S., *et al.* (2016) Long-Term Effects of Bronchial Thermoplasty on Airway Smooth Muscle and Reticular Basement Membrane Thickness in Severe Asthma. *Annals of the American Thoracic Society*, **13**, 1426-1428. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201603-182LE>
- [15] Pretolani, M., Bergqvist, A., Thabut, G., *et al.* (2017) Effectiveness of Bronchial Thermoplasty in Patients with Severe Refractory Asthma: Clinical and Histopathologic Correlations. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **139**, 1176-1185. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.009>
- [16] Denner, D.R., Doeing, D.C., Hogarth, D.K., *et al.* (2015) Airway Inflammation after Bronchial Thermoplasty for Severe Asthma. *Annals of the American Thoracic Society*, **12**, 1302-1309. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201502-082OC>
- [17] U. S. National Institutes of Health (2018). <https://clinicaltrials.gov/>
- [18] Goorsenberg, A., d'Hooghe, J.N.S., Srikanthan, K., *et al.* (2021) Bronchial Thermoplasty Induced Airway Smooth Muscle Reduction and Clinical Response in Severe Asthma. The TASMA Randomized Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **203**, 175-184. <https://doi.org/10.1164/rccm.201911-2298OC>
- [19] d'Hooghe, J.N.S., Goorsenberg, A.W.M., Ten Hacken, N.H.T., *et al.* (2019) Airway Smooth Muscle Reduction after Bronchial Thermoplasty in Severe Asthma Correlates with FEV₁. *Clinical & Experimental Allergy*, **49**, 541-544. <https://doi.org/10.1111/cea.13365>
- [20] Zanon, M., Strieder, D.L., Rubin, A.S., *et al.* (2017) Use of MDCT to Assess the Results of Bronchial Thermoplasty. *American Journal of Roentgenology*, **209**, 752-756. <https://doi.org/10.2214/AJR.17.18027>

- [21] Ishii, S., Iikura, M., Hojo, M. and Sugiyama, H. (2017) Use of 3D-CT Airway Analysis Software to Assess a Patient with Severe Persistent Bronchial Asthma Treated with Bronchial Thermoplasty. *Allergology International*, **66**, 501-503. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2016.12.008>
- [22] Kirby, M., Ohtani, K., Lopez Lisbona, R.M., et al. (2015) Bronchial Thermoplasty in Asthma: 2-Year Follow-Up Using Optical Coherence Tomography. *European Respiratory Journal*, **46**, 859-862. <https://doi.org/10.1183/09031936.00016815>
- [23] Dyrda, P., Tazzeo, T., DoHarris, L., et al. (2011) Acute Response of Airway Muscle to Extreme Temperature Includes Disruption of Actin-Myosin Interaction. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **44**, 213-221. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2009-0259OC>
- [24] Sopel, N., Kille, J., Dumendiak, S., et al. (2019) Immunoregulatory Role of Acid Sphingomyelinase in Allergic Asthma. *Immunology*, **156**, 373-383. <https://doi.org/10.1111/imm.13035>
- [25] Chakir, J., Salem, I.H., Gras, D., et al. (2017) MUC5AC Expression Decrease Correlates with the Decline in Rates of Severe Asthma Exacerbations Post Bronchial Thermoplasty. *European Respiratory Journal*, **50**, Article No. OA279. <https://doi.org/10.1183/1393003.congress-2017.OA279>
- [26] Russell, R., Singapuri, A., Berair, R., et al. (2017) Clinical and Histological Effects of Bronchial Thermoplasty in Severe Asthma. *European Respiratory Journal*, **50**, Article No. PA3031. <https://doi.org/10.1183/1393003.congress-2017.PA3031>
- [27] Li, X., Xie, S.-S., Li, G.-S., et al. (2021) Effects of Bronchial Thermoplasty and Cryoablation on Airway Smooth Muscle. *Chinese Medical Journal*, **134**, 2166-2174. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001681>
- [28] Ryan, D.M., Fowler, S.J. and Niven, R.M. (2016) Reduction in Peripheral Blood Eosinophil Counts after Bronchial Thermoplasty. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **138**, 308-310. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.11.044>
- [29] 李譔, 谢栓栓, 段洪霞, 等. 支气管热成形术对难治性哮喘患者肺功能、血嗜酸性粒细胞数及 HRCT 下管腔面积的影响[J]. 同济大学学报(医学版), 2020, 41(3): 325-330.
- [30] Debray, M.-P., Dombret, M.-C., Pretolani, M., et al. (2017) Early Computed Tomography Modifications Following Bronchial Thermoplasty in Patients with Severe Asthma. *European Respiratory Journal*, **49**, Article ID: 1601565. <https://doi.org/10.1183/13993003.01565-2016>
- [31] d'Hooghe, J.N.S., van den Berk, I.A.H., Annema, J.T. and Bonta, P.I. (2017) Acute Radiological Abnormalities after Bronchial Thermoplasty: A Prospective Cohort Trial. *Respiration*, **94**, 258-262. <https://doi.org/10.1159/000477586>
- [32] Farah, C., Langton, D., Pierucci, P. and Ing, A. (2017) Changes in Lung Function and Forced Oscillatory Technique (FOT) Parameters Following Bronchial Thermoplasty (BT) in Patients with Refractory Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **195**, Article No. A6497.
- [33] Baydur, A., Viridi, R. and Barbers, R. (2017) Lung Compliance and Resistance in Patients with Severe Persistent Asthma before and after Undergoing Bronchial Thermoplasty: A Pilot Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **195**, Article No. A6496.
- [34] Boulet, L.P. and Laviolette, M. (2017) Acute Effects of Bronchial Thermoplasty: A Matter of Concern or an Indicator of Possible Benefit to Small Airways? *European Respiratory Journal*, **49**, Article ID: 1700029. <https://doi.org/10.1183/13993003.00029-2017>
- [35] Langton, D., Banks, C., Noble, P.B., et al. (2020) The Effect of Bronchial Thermoplasty on Airway Volume Measured 12 Months Post-Procedure. *ERJ Open Research*, **6**, Article ID: 00300-2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00300-2020>
- [36] Bicknell, S., Chaudhuri, R., Lee, N., et al. (2015) Effectiveness of Bronchial Thermoplasty in Severe Asthma in 'Real Life' Patients Compared with Those Recruited to Clinical Trials in the Same Centre. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, **9**, 267-271. <https://doi.org/10.1177/1753465815601332>
- [37] Goorsenberg, A.W.M., d'Hooghe, J.N.S., Slats, A.M., et al. (2020) Resistance of the Respiratory System Measured with Forced Oscillation Technique (FOT) Correlates with Bronchial Thermoplasty Response. *Respiratory Research*, **21**, Article No. 52. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-1313-6>
- [38] 刘国梁. 支气管热成形术治疗重症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, 2011, 34(3): 191-191.
- [39] Aftab, G.M., Rehman, S., Ahmad, M., Akram, A. and Bukhari, A. (2021) Bronchial Thermoplasty in Patients with Severe Persistent Asthma: A Literature Review. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*, **11**, 518-522. <https://doi.org/10.1080/20009666.2021.1936951>
- [40] Qiu, M., Lai, Z., Wei, S., et al. (2018) Bronchiectasis after Bronchial Thermoplasty. *Journal of Thoracic Disease*, **10**, E721-E726. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.09.116>

-
- [41] 龙发, 付鹏, 黄文婷, 等. 探讨 450 例次支气管热成形术治疗重度哮喘术后近期严重并发症的处理策略[J]. 心肺血管病杂志, 2019, 38(5): 473-475.
- [42] 农英, 林江涛, 苏楠, 等. 183 例次支气管热成形术后近期呼吸不良事件分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40(3): 176-181.