·专家论坛·

慢性阻塞性肺疾病支气管镜介入治疗研究进展

褚梦迪，王国安，姜静波，吴宏成

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.01.003
【中图分类号】 R563 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2024)01-0011-05

慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmoriary disease，COPD）是一种异质性肺部疾病，其特征是由异常的支气管病变（支气管炎、细支气管炎）和/或肺泡（肺气肿）病变引起的慢性呼吸系统症状（呼吸困难、咳嗽、咳痰和/或急性加重），导致持续的、通常是进行性的气流受限[1]。COPD现在是全世界三大死因之一，其中90%的死亡发生在低收入和中等收入国家[2]，是一项重大的公共卫生挑战。即使接受最佳的药物治疗（抗胆碱能药物、β2受体激动剂、长效支气管扩张剂、吸入性类固醇和黏液溶解剂等），长期氧疗缓解症状，很多COPD晚期患者的呼吸困难及严重的生活质量下降仍然很难改善[3-4]。对于以肺气肿为主的COPD患者，肺减容手术（lung volume reduction surgery，LVRS）可能带来临床及预后的获益。LVRS通过切除过度膨胀的肺组织，减少肺气肿患者的过度充气，从而重塑膈肌，改善呼吸力学表现。LVRS可以改善肺功能参数、运动能力、生活质量和预后，但也带来显著的手术相关不良事件和死亡风险[5]。基于已证实的LVRS带来的获益，创伤更小的支气管镜下肺减容术（bronchoscopic lung volume reduction，BLVR）得以不断发展。而另一些以慢性支气管炎为主要表现的COPD患者，其特征是气道炎症、黏液高分泌，肺减容不能带来类似的获益。于是针对神经支配、支气管杯状细胞及腺体的介入治疗方法也在不断被探索。

1 BLVR

NETT研究比较了严重肺气肿患者行LVRS与标准药物治疗的效果差异，在非均质性上叶病变为主和低运动耐力患者的亚组分析中，LVRS确实降低了死亡率和改善了症状[圣乔治呼吸问卷（SGRQ）][6]。LVRS带来的功能获益较小，致病率和死亡率却较高，因此还不能广泛运用，但LVRS为推进BLVR的研究提供了基础依据。相较于外科LVRS，运用支气管镜单向阀（EBV）进行BLVR有一定的优势。EBV在均质性疾病患者中也证明了其有效性和安全性，从而为无法进行LVRS的持续性症状患者增加了介入治疗的新选择[7]。

目前，多种BLVR技术可用或正在研究中，包括EBV、肺减容线圈（LVRC）、经支气管镜热蒸汽消融术（BTVA）及密封剂或生物胶肺减容等。2024年COPD全球倡议指南（GOLD2024）建议：对于非均质性或均质性肺气肿和严重过度通气患者，在最佳药物治疗效果不佳的情况下，可考虑外科LVRS或BLVR，如EBV、LVRC、BTVA[8]。准确选择适合BLVR的患者是增加其疗效和减少不良反应的关键。通常，BLVR仅适用于有严重症状负担的患者，通过经验证的问卷进行评估，如修订的医学研究委员会（mMRC≥2）或COPD评估测试（CAT评分≥10），伴有运动受限表现[6 min步行测试距离（6MWT）100～450 m][9]。

1.1 EBV EBV是目前最成熟的BLVR，具有强大的证据基础，也是FDA批准的唯一用于BLVR的装置。EBV作为单向阀放置于靶肺叶中，在呼气时允许空气从靶肺叶中逸出，但在吸气时阻止空气进入。EBV通过减少残气量和增加膈肌移动来实现肺容积缩小，引起肺不张，得以改善肺功能，提高运动耐力和改善生活质量[10]。FDA批准的两种EBV是Zephyr®和The Spiration Valve System®，分别是鸭嘴形和伞形单向阀。

Zephyr®EBV是由自膨胀的镍钛合金框架加上硅酮膜的支撑组成，通过鸭嘴形的单向出口引起靶

基金项目：浙江省呼吸系统疾病临床医学研究中心（2023）
作者单位：315040 宁波，宁波市医疗中心李惠利医院
通信作者：吴宏成，主任医师。宁波市医学会呼吸病学分会主任委员，浙江省医学会呼吸病学分会常务委员，中国医药教育协会肺部肿瘤专业委员会常务委员。Email：doctorwu1967@126.com

肺叶的不张，有多种尺寸可供选择。Zephyr 瓣膜支架通过软质支气管镜安装，需配备专用导管，用于测定支气管直径和长度[11]。Zephyr 瓣膜支架的远端位于支气管隆脊上，防止移位脱出。

The Spiration Valve System®由镍钛合金支撑骨架覆盖聚氨酯聚合物膜组成。在支气管镜下通过专用导管安装到支气管，镍钛合金骨架起稳定锚的作用，瓣膜呈伞形展开。这种结构最大限度地减少了装置与周围支气管组织的接触，并有助于呼气时远端气流和黏液的排出，可使用专用的球囊导管测量靶支气管，以选择合适的瓣膜尺寸[10]。

VENT 试验显示使用上述两种 EBV 患者的第 1 秒用力呼气量（FEV1）、6MWT、SGRQ 评分在统计学上有显著改善，但在临床表现上没有显著改善。事后分析发现非均质性肺气肿（定义为靶肺叶与同侧肺叶之间肺气肿损害评分 QCT 的差异大于 15%）、无侧枝通气和叶间裂完整是治疗效果的强预测因子[12]。随后的 IMPACT、TRANSFORM、STELVIO 和 BeLieVer-HiFi 研究专门设计招募无侧枝通气的非均质性肺气肿患者。这些研究显示肺功能和运动能力有不同程度的改善[7,13-15]。IMPACT 和 TRANSFORM 研究分别进行了 12 和 24 个月的随访，患者在肺功能、生活质量、运动能力显示出持久的提升[16-17]。LIBERATE 和 EMPROVE 试验分别使用 Zephyr®EBV 和 Spiration Valve System®验证了 FEV1、6MWT 和 SGRQ 的改善，是 FDA 批准 EBV 治疗 BLVR 的关键试验[10,18]。近期一项 Meta 分析显示，与持续至少 6 个月的标准治疗相比，无侧支通气的非均质性肺气肿患者进行 EBV 治疗后的 FEV1、6MWT 和 SGRQ 在统计学上有显著改善[19]。

EBV 放置相关不良事件在治疗后初期最为常见，如气胸、COPD 加重、肺炎及呼吸衰竭等。有研究显示治疗组患者出现呼吸系统并发症的概率为 31%～ 35%，而安慰剂组只有 5%～ 12%[10,18]。气胸是最严重的不良事件，最常发生在同侧肺叶。因为未治疗肺叶的异常扩张以补偿靶肺叶体积缩小，而导致肺容积的重新分配，引起脏层胸膜破裂。大多数报道的气胸发生在 EBV 植入后 72 h，但气胸风险可持续 45 d。因此，建议术后住院 3 d 进行监测，并采取必要的保护性治疗措施，比如尽量减少气道压力，用镇咳药减少咳嗽，尽量减少可导致胸内压力增加的活动等[20]。EBV 晚期并发症可能导致瓣膜功能丧失，如瓣膜移位、黏液阻塞或肉芽形成等[21]。

1.2 LVRC LVRC 由记忆镍钛合金构成，其特殊设计可压缩肺气肿性肺实质，以恢复肺气肿区域的组织张力，从而减少气体潴留并提高弹性回复[22]。此外，线圈可以减少目标段的气流，使气流重新分布到肺的非阻塞性区域。线圈是非阻塞性装置，因此对有叶间侧支通气的患者也有效。

RESET、RENEW 和 REVOLENS 随机对照试验研究了线圈与常规方法治疗严重肺气肿的效果差异，研究均发现在不同的随访时间内，6MWT 改善显著，FEV1 和 SGRQ 也有较小的改善[23-24]。但在非均质性和均质性肺气肿之间结果没有明显差异。在上述试验中，线圈组的并发症发生率高于常规治疗组，最常见的并发症是 COPD 加重、肺炎和气胸。RENEW 试验中，线圈组主要并发症发生率为 34.8%，而常规治疗组为 19.1%。LVRC 相对于 EBV 的优势在于其适用于叶间侧支通气患者，而且对非均质性和均质性肺气肿均有效。LVRC 是 GOLD2024 指南推荐的 COPD 潜在治疗方法，但临床适用性、并发症和缺乏长期临床数据限制了其目前的应用，有待进一步研究。

1.3 BTVA BTVA 也是一项非阻塞性的 BLVR 技术，通过注入热蒸气至目标肺段，以引起局部炎症（包括局部瘢痕、纤维化），并最终引起肺容积的减少。由于术后的局部炎症反应，BTVA 不推荐用于已知α-1-抗胰蛋白酶缺乏、哮喘、慢性支气管炎或支气管扩张患者，而有心血管或肺血管疾病的患者也应仔细评估[25]。术前完善胸部 HRCT 进行肺密度测量，根据靶肺的体积和密度通过专有软件计算蒸汽的治疗剂量。

早期的多中心研究涉及 44 例上肺叶病变为主的肺气肿患者，结果显示 BTVA 改善了肺功能（FEV1 提高 17%）和生活质量（SGRQ 降低 14 分）[26]。STEP-UP 研究是首个 BTVA 对比常规治疗策略的随机对照研究，与常规治疗组相比，BTVA 组的 FEV1 增加了 14%，SGRQ 降低了 9%，但 6 个月时两组 6MWT 或残气量（RV）没有显著差异。在事后分析中，这些结果不受叶间裂隙完整性或侧支通气存在与否的影

响[27]。治疗组的并发症发生率更高，包括COPD加重（24% *vs* 4%）和肺炎（18% *vs* 8%）。但是BTVA引发的局部炎症反应和术后30 d内的呼吸道症状表现是更好的长期预后的积极预测因素[28]。与EBV和LVRC相比，气胸的发生风险较低（2%～3%）。BTVA是一项没有植入物的肺减容术，该过程是不可逆的，目前研究数据仍较少。这种治疗应该只在临床试验中考虑用于上肺叶病变为主的非均质性肺气肿患者（有或无侧支通气）。

1.4 密封剂或生物胶肺减容 其病理基础是通过支气管注入特殊材质引起炎症反应，导致肺实质重塑，纤维化形成和挛缩，以达到缩小肺容积的目的。已有多种材质被研究，包括密封剂、粘合剂和自体血液等[29]。AeriSeal®密封剂产品的相关研究较多，其需要通过导管在支气管镜下注入目标气道。在非随机试验中显示有价值的结果后，开始了一项随机对照试验（ASPIRE）。但在随机化仅95例患者后，由于非监管原因而提前终止[30-31]。Bakeer等[32]在15例严重非质性肺气肿患者中使用了自体血液和纤维蛋白胶，该初步研究显示了良好的安全性，与基线数据相比，两组患者术后12个月的6MWT、SGRQ、肺功能和影像学肺容积缩小均有显著改善。密封剂或生物胶肺减容术操作非常简便，成本较低，但推广运用前需要进一步的随机对照试验来验证其有效性和安全性。

1.5 气道旁路支架（ABS） ABS是以旁路通气原理为基础的BLVR。经射频消融在靶肺叶和邻近大气道间建立一个非解剖通路，并置入药物（硅酮和紫杉醇）洗脱支架，以促进靶肺组织的排气，靶肺萎陷从而实现肺减容。EASE是多中心、随机双盲对照的临床研究，纳入315例重度肺气肿患者。结果表明实验组术后第1天患者的肺功能（RV、RV/TLC和FEV1）明显改善，但第3、6、12个月的肺功能、症状评分及SGRQ评分无明显差异。而治疗组的并发症发生率较高（主要是COPD加重和感染）[33]。气道旁路支架目前不是肺减容的推荐治疗方法，在考虑临床应用前需要更进一步的研究。

2 针对黏液高分泌和气道炎症的介入治疗

大多数支气管镜治疗COPD的目标是减少肺容积，但也有一部分患者主要表现为慢性支气管炎表型，其特征是气道炎症、黏液高分泌，从而导致排痰性咳嗽和呼吸困难。慢性支气管炎表型的大量黏液，产自于支气管的杯状细胞。因而也可针对黏液高分泌行支气管介入治疗。

2.1 靶向肺去神经支配术（TLD） TLD旨在通过破坏肺支气管周围迷走神经支配来减弱副交感神经活跃度，以减少支气管收缩和黏液过度分泌。射频能量通过双冷却导管输送，以便在主支气管周围产生窄带消融，同时最大限度减少对气道内表面的影响。由于热损伤，目标神经纤维与其近端节段断开，随后的沃勒变性使远端纤维沿着小气道降解到外周神经末梢，并终止乙酰胆碱的释放[34]。

TLD的早期研究证明了其安全性和可行性。呼吸道疾病（肺炎或COPD加重）和胃肠道疾病（胃排空功能受损或胃炎）是最常见的不良事件[35]。AIRFLOW-2试验是一项多中心随机对照试验，TLD组呼吸道不良事件（如AECOPD、支气管炎加重、呼吸困难、喘息、肺炎、其他呼吸道感染或需要治疗干预的呼吸衰竭）数量较少，但两组之间呼吸道事件的总体发生率相似，TLD组有胃肠道不良事件增加的趋势。AIRFLOW-2的两年随访显示，TLD组首次COPD加重的发生时间较晚，但肺功能或SGRQ评分无显著差异[36]。多中心假支气管镜对照试验（AIRFLOW-3）正在开展，探究TLD联合最佳药物治疗对比单纯最佳药物治疗对于减少中度或重度COPD加重的疗效差异[37]。TLD在作为推荐治疗选择之前，还需要更多的临床试验来验证。

2.2 支气管流变成形术 RheOx支气管流变成形术是一种治疗慢性支气管炎的新方法。RheOx导管向气道上皮和黏膜下组织层释放脉冲高频电能，破坏异常的杯状细胞和腺体，并促进它们被更健康的组织替代。由于该治疗使用的是单极电极，对于那些有植入式心脏装置的患者是禁忌，也限制了其在心血管疾病高发病率人群中的应用。

一项联合多中心单臂临床试验首次研究了30例慢性支气管炎患者的治疗效果[38]。治疗分两侧肺单独进行，平均每个肺（43±21）次激发，中位住院时间为1 d（范围0～4 d）。手术相关的严重不良事件6个月内报告了4例（肺炎1例，黏膜瘢痕1例，COPD加重2例），随访6～12个月无1例不良事件。治

疗后3、6和12个月，CAT和SGRQ评分有显著改善。治疗3个月后，杯状细胞增生平均评分相对降低39%，肺功能参数未见变化。目前还需要更多的临床研究进一步验证。

2.3 冷冻喷雾（MCS） MCS是通过支气管镜输送液氮喷雾破坏增生的杯状细胞和黏膜下腺体，以诱导气道组织产生无瘢痕愈合反应。RejuvenAir系统可产生远程控制的－196 ℃液氮冷冻喷雾。每个支气管接受基于支气管大小的标准化液氮量；该系统可产生一个10 mm的圆形冷冻消融区，深度范围为0.1～0.5 mm。RejuvenAir研究是一项前瞻性、单臂、非盲临床试验，首次探讨慢性支气管炎患者冷冻喷雾治疗的安全性和可行性[39]。在这项研究中，没有发现与设备或手术有关的严重不良事件。3个月后患者的生活质量和咳嗽症状均有显著改善，但12个月后，没有发现有意义的临床症状改善。

2.4 Karakoca球囊 用于治疗气道阻塞的Karakoca球囊也在慢性支气管炎患者的治疗中得到应用。该装置由一个胶质球囊安装在长的单腔聚乙烯管的远端组成，覆盖着聚氨酯/弹性纤维的网状结构。将球囊插入狭窄的支气管腔内，反复充气和放气，在支气管黏膜上可施加200～250 kPa的压强，得以机械性地破坏增生的杯状细胞[40]。

第一次试点可行性研究纳入10例患者，在1～3个月的随访期间，没有患者出现明显并发症。患者的FEV1、博格呼吸困难量表和血氧饱和度（SpO_2）水平均有所改善，治疗后的活组织检查显示杯状细胞和含黏液的杯状细胞数量减少（但缺少实际数量或统计数据报告）。后来，同样的作者发表了一个更大的单中心病例研究，纳入了188例COPD患者[41]。据介绍，没有一例出现术中、围术期或术后并发症。临床结果仅在治疗后1个月进行评价，显示FEV1、SpO_2和6MWT均有显著改善。可惜的是，该技术没有开展或发表随访时间更长的及证据更强的临床研究。

3 结语

随着支气管镜介入技术的不断发展，支气管镜介入治疗在COPD的治疗过程中发挥越来越重要的作用。相较外科肺减容术，支气管镜下肺减容术微创，操作简便，能明显减少手术相关并发症的发生率及住院时间。其中EBV技术最为成熟，临床应用最多，给很多COPD患者带来了新希望。而针对于黏液高分泌和气道炎症的介入治疗相对较新，目前需要更多的临床研究证实各类新技术的有效性、安全性及可行性。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] CELLI B, FABBRI L, CRINER G, et al. Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time for Its Revision[J]. Am J Respir Crit Care Med,2022,206(11): 1317-1325.

[2] MEGHJI J, MORTIMER K, AGUSTI A, et al. Improving lung health in low-income and middle-income countries: From challenges to solutions[J]. Lancet, 2021, 397(10277): 928-940.

[3] KEMP S V, POLKEY M I, SHAH P L. The epidemiology, etiology, clinical features, and natural history of emphysema[J]. Thorac Surg Clin, 2009, 19(2): 149-158.

[4] O'DONNELL D E, LAVENEZIANA P. The clinical importance of dynamic lung hyperinflation in COPD[J]. COPD, 2006, 3(4): 219-232.

[5] VAN AGTEREN J E, CARSON K V, TIONG L U, et al. Lung volume reduction surgery for diffuse emphysema[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016(4):CD001001.

[6] 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.

[7] VALIPOUR A, SLEBOS D J, 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.

[8] GOLD executive committee. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease(2024REPORT)[EB/OL]. https://goldcopd.org/2024-gold-report/.

[9] VOGELMEIER C F, ALTER P. Assessing Symptom Burden[J]. Clin Chest Med, 2020, 41(3):367-373.

[10] CRINER G J, DELAGE A, VOELKER K, et al. Improving Lung Function in Severe Heterogenous Emphysema with the Spiration Valve System (EMPROVE). A Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Clinical Trial[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200(11):1354-1362.

[11] SCIURBA F C, ERNST A, HERTH F J, et al. McLennan G.A Randomized Study of Endobronchial Valves for Advanced Emphysema[J]. N Engl J Med, 2010, 363(13): 1233-1244.

[12] HERTH F J, 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.

[13] KEMP S V, SLEBOS D J, KIRK A, et al. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (TRANSFORM)[J]. Am J Respir Crit

Care Med, 2017, 196(12):1535-1543.
[14] KLOOSTER K, TEN HACKEN N H T, HARTMAN J E, et al. Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation[J]. N Engl J Med, 2015, 373(24):2325-2335.
[15] DAVEY C, ZOUMOT Z, JORDAN S, et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HIFi study): A randomised controlled trial[J]. Lancet, 2015, 386(9998): 1066-1073.
[16] EBERHARDT R, SLEBOS D J, HERTH FJ, et al. Endobronchial Valve (Zephyr) Treatment in Homogeneous Emphysema: One-Year Results from the IMPACT Randomized Clinical Trial[J]. Respiration, 2021, 100(12):1174-1185.
[17] KIRK A, SLEBOS D J, KORNASZWESKA M, et al. Durability of Zephyr Valve treatment: 24-month follow-up in the TRANSFORM Study[J]. Eur Respir J, 2021, 58(Suppl 65): OA1201.
[18] CRINER G J, SUE R, WRIGHT S, et al. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema(LIBERATE)[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 198(9): 1151-1164.
[19] PATEL M, CHOWDHURY J, ZHAO H, et al. Criner GMeta-analysis and Systematic eview of Bronchoscopic Lung Volume Reduction Through Endobronchial Valves in Severe Emphysema[J]. J Bronchol Interv Pulmonol, 2022, 29(3): 224-237.
[20] VAN DIJK M, SUE R, CRINER G J, et al. Expert Statement: Pneumothorax Associated with One-Way Valve Therapy for Emphysema: 2020 Update[J].Respiration, 2021, 100(10): 969-978.
[21] ROODENBURG S A, KLOOSTER K, HARTMAN J E, et al. Revision Bronchoscopy After Endobronchial Valve Treatment for Emphysema: Indications, Findings and Outcomes[J]. Int J Chronic Obstr Pulm Dis, 2021, 16:1127-1136.
[22] SLEBOS D J, CICENIA J, SCIURBA F C, et al.Predictors of Response to Endobronchial Coil Therapy in Patients With Advanced Emphysema[J]. Chest 2019, 155(5): 928-937.
[23] SCIURBA F C, CRINER G J, STRANGE C, et al. Effect of Endobronchial Coils vs Usual Care on Exercise Tolerance in Patients with Severe Emphysema:The RENEW Randomized Clinical Trial[J]. JAMA, 2016, 315(20): 2178-2189.
[24] SHAH P L, ZOUMOT Z, SINGH S, et al. Endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation (RESET): A randomised controlled trial[J]. Lancet Respir Med, 2013, 1(3): 233-240.
[25] GOMPELMANN D, SHAH P L, VALIPOUR A, et al. Bronchoscopic Thermal Vapor Ablation: Best Practice Recommendations from an Expert Panel on Endoscopic Lung Volume Reduction[J]. Respiration, 2018, 95(6): 392-400.
[26] SNELL G, HERTH F J, HOPKINS P, et al.Bronchoscopic thermal vapour ablation therapy in the management of heterogeneous emphysema[J]. Eur Respir J, 2011, 39(6):1326-1333.
[27] HERTH F J, SHAH P, VALIPOUR A, et al. STEP-UP randomized controlled trial of vapor ablation in patients with severe emphysema: 12 month results[J]. Eur Respir J, 2016,48(Suppl 60): OA475.
[28] GOMPELMANN D, EBERHARDT R, ERNST A, et al. The localized inflammatory response to bronchoscopic thermal vapor ablation[J]. Respiration, 2013,86(4):324-331.
[29] BAKEER M, ABDELGAWAD T T, EL-METWALY R, et al. Low cost biological lung volume reduction therapy for advanced emphysema[J]. Int J Chronic Obstr Pulm, Dis, 2016, 11:1793-1800.
[30] HERTH F, GOMPELMANN D, STANZEL F, et al. Treatment of Advanced Emphysema with Emphysematous Lung Sealant(AeriSeal®)[J]. Respiration, 2011, 82(1):36-45.
[31] COME C E,KRAMER M R,DRANSFIELD M T, et al. A randomised trial of lung sealant versus medical therapy for advanced emphysema[J]. Eur Respir J, 2015, 46(3):651-662.
[32] BAKEER M, ABDELGAWAD T T, EL-METWALY R, et al. Low cost biological lung volume reduction therapy for advanced emphysema[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2016,11:1793-800.
[33] SHAH P, SLEBOS D J, CARDOSO P, et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with Exhale airway stents for emphysema (EASE trial): Randomised, sham-controlled, multicentre trial[J]. Lancet, 2011, 378(9795): 997-1005.
[34] VALIPOUR A, SHAH P L, PISON C, et al. Safety and Dose Study of Targeted Lung Denervation in Moderate/Severe COPD Patients[J]. Respiration, 2019, 98(4):329-339.
[35] VALIPOUR A, ASADI S, PISON C, et al. Long-term safety of bilateral targeted lung denervation in patients with COPD[J]. Int J Chronic Obstr Pulm Dis, 2018, 13: 2163-2172.
[36] VALIPOUR A, SHAH P L, HERTH F J, et al. Two-Year Outcomes for the Double-Blind, Randomized, Sham-Controlled Study of Targeted Lung Denervation in Patients with Moderate to Severe COPD: AIRFLOW-2[J]. Int J Chronic Obstr Pulm Dis, 2020, 15: 2807-2816.
[37] SLEBOS D J, DEGANO B, VALIPOUR A, et al. Design for a multicenter,randomized, sham-controlled study to evaluate safety and efficacy after treatment with the Nuvaira? lung denervation system in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (AIRFLOW-3)[J]. BMC Pulm Med, 2020, 20(1): 41.
[38] VALIPOUR A, FERNANDEZ-BUSSY S, ING A J, et al. Bronchial rheoplasty for treatment of chronic bronchitis:twelve-month results from a multicenter clinical trial[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2020, 202(5): 681-689.
[39] GARNER J L, SHAIPANICH T, HARTMAN J E, et al. A prospective safety and feasibility study of metered cryospray (MCS) for patients with chronic bronchitis in COPD[J]. Eur Respir J, 2020, 56 (6):2000556.
[40] KARAKOCA Y, KARAAGAC GOGUS G, YAPICIER O. Use of resector balloon desobstruction in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease: a pilot feasibility study on a novel desobstruction technique[J]. J Bronchology Interv Pulmonol, 2015, 22(3): 209-214.
[41] KARAKOCA Y, GOGUS G, AKDUMAN S, et al. Follow-up outcomes of chronic obstructive pulmonary disease patients who underwent dilatation and curettage with the Karakoca resector balloon: a 188-case series over 5 years[J]. Medicine, 2018, 97(48): e13400.

收稿日期:2023-12-25
（本文编辑:陈志翔）