

气道内超声测量慢性阻塞性肺疾病患者气道径线与肺功能的关系

王苏网¹, 陈娉娉², 陈正贤^{1*}

(1.中山大学附属第六医院 呼吸内科, 广东 广州, 510655; 2.广东省人民医院//广东省医学科学院 呼吸内科, 广东 广州 510080)

摘要:【目的】应用气道内超声(EBUS)检测慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者的气道重塑,并探讨EBUS测量的COPD患者气道径线与患者肺功能之间的关系。【方法】40例受试者分为COPD组(20例)和对照组(20例)两组,均进行EBUS及肺功能检查。EBUS检查受试者的左主支气管、左上叶支气管、右中叶支气管和右下叶后基底段支气管(B₁₀),并测量其管壁总厚度(T)、黏膜层厚度(T_{L1})、黏膜下层厚度(T_{L2})、外膜层总厚度(T_{L3~L5})、管腔面积(Ai)和管壁面积(WA)。【结果】左主支气管:COPD组的T、T_{L1}、T_{L2}、WA大于对照组, P 均 <0.05 ,两组T_{L3~L5}、Ai相近;左上叶支气管:COPD组的T、T_{L1}、WA大于对照组, P 均 <0.05 ,两组T_{L2}、T_{L3~L5}、Ai相近;右中叶支气管和右B₁₀:COPD组的T、T_{L1}、T_{L2}、WA大于对照组, Ai小于对照组, P 均 <0.05 ,两组T_{L3~L5}相近。相关性分析:左主支气管的径线与肺功能无显著相关关系。叶支气管的黏膜层和黏膜下层的增厚与COPD的气流受限相关,结果如下:COPD患者左上叶支气管T_{L1}与FEV₁、FVC($r = -0.517 \sim -0.448$)呈负相关。右中叶支气管的T_{L1}与FEV₁/FVC呈负相关($r = -0.533$);T_{L2}与FEV₁、FVC($r = -0.590 \sim -0.507$)呈负相关。相对于叶支气管,右B₁₀黏膜层和黏膜下层厚度与气流受限的相关性更强,管壁总厚度和面积与气流受限的相关性不及黏膜(L1)和黏膜下层(L2)强,结果如下:右B₁₀的T与FEV₁、FEV₁%、FVC和FVC%($r = -0.519 \sim -0.504$)呈负相关;T_{L1}与FEV₁、FEV₁%、FVC、FVC%和FEV₁/FVC($r = -0.902 \sim -0.566$)呈负相关;T_{L2}与FEV₁、FEV₁%和FVC%呈负相关($r = -0.597 \sim -0.472$);Ai与FEV₁($r = 0.475$)、FEV₁%、FVC和FVC%呈正相关($r = 0.457 \sim 0.527$);WA与FEV₁%和FVC%($r = -0.502 \sim -0.470$)呈负相关。【结论】COPD患者1~4级支气管的气道壁明显增厚,尤其是黏膜层和黏膜下层,管腔有狭窄趋势,这些气道的径线与气流受限存在一定的相关性,并且这种相关关系在分级较高的支气管中较明显;EBUS相对无创,并且可以精确的反映气道壁各层厚度的实际变化,是理想的气道形态学检测方法,并希望成为COPD气道重塑的诊断手段。

关键词: 气道内超声; 气道重塑; 肺功能检查; 慢性阻塞性肺疾病

中图分类号: R563

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2015)05-0710-08

Endobronchial Ultrasound Detecting Airway Remodeling in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

WANG Su-wang¹, CHEN Ping-ping², CHEN Zheng-xian^{1*}

(1. Respiration Medicine, The Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University Guangzhou 510655, China; 2. Respiration Medicine, Guangdong General Hospital//Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China)

Corresponding to: CHEN Zheng-xian, E-mail: zxchen709@msn.com

Abstract: 【Objective】 To detect airway remodeling in the airways of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) by using ultrasound (EBUS), and to explore the relationship between lung function index by Spirometer and airway diameter line by EBUS. 【Method】 Forty subjects were divided into two groups: COPD group with 20 patients and control group with 20 patients. All subjects underwent the EBUS and lung function test. By EBUS, subjects' left main bronchus, left upper lobe bronchus and right middle bronchial and lower lobe basal segment bronchial(B₁₀) were detected, which included measuring the following parameters: the

收稿日期: 2014-12-24

项目基金: 广东省科技计划项目(2011B031800316)

作者简介: 王苏网, 医学硕士, 研究方向: 呼吸疾病介入治疗, E-mail: wang7292583@126.com; 陈娉娉, 为并列第一作者; * 通信作者: 陈正贤, 医学博士, 教授, E-mail: zxchen709@msn.com

wall thickness (T), mucous membrane layer thickness (T_{L1}), thickness of submucosa (T_{L2}), outer membrane layer thickness ($T_{L3} \sim L_5$), lumen area (A_i) and tube wall area (WA). 【Results】 Right main bronchus: in the COPD group, T, T_{L1} , T_{L2} , WA were greater than them in the control group, and $P < 0.05$; In two groups $T_{L3} \sim T_{L5}$ and A_i were similar. Upper right lobe bronchus: in COPD group, T, T_{L1} and WA were greater than the control group; In two groups, $T_{L2}, T_{L3} \sim L_5$, A_i were similar. Right B10 and right middle bronchial, in COPD, T, T_{L1} , T_{L2} and WA were greater and A_i were smaller than the control group, and $P < 0.05$; $T_{L3} \sim L_5$ were similar. Correlation analysis: Left main bronchus lines were no significant correlation between lung function. Leaf thickening of bronchial mucosa and submucosa layer being associated with COPD limited airflow, the results are as follows: in COPD patients, T_{L1} of upper left lobe bronchus with FEV_1 , FVC ($r = -0.517 \sim -0.448$) showed a negative correlation; T_{L1} of right middle bronchial with FEV_1/FVC ($r = -0.533$) showed a negative correlation; T_{L2} and FEV_1 and FVC ($r = -0.590 \sim 0.507$) also showed negative correlation. In right B10, compared with the leaf bronchial, thickness of mucosa and submucosa layer were stronger correlation with limited airflow; Wall thickness and area were weaker correlation with limited airflow than the mucosa (L_1) and submucosa (L_2). The results were as follows: in right B10 bronchus T and FEV_1 , $FEV_1\%$, FVC and FVC% ($r = -0.519 \sim -0.504$) showed a negative correlation; T_{L1} and FEV_1 , $FEV_1\%$, FVC, FVC% and FEV_1/FVC ($r = -0.902 \sim -0.566$) showed a negative correlation; T_{L2} and FEV_1 , $FEV_1\%$ and FVC% ($r = -0.597 \sim -0.472$) showed a negative correlation; A_i with FEV_1 , $FEV_1\%$, FVC and FVC% ($r = 0.457 \sim 0.527$) were positively correlated; WA and $FEV_1\%$, FVC% ($r = -0.502 \sim 0.470$) showed a negative correlation. 【Conclusion】 In the COPD patients, 1 ~ 4 grade bronchial airway wall become thickening, especially the mucosa and submucosa, lumen having a tendency of narrow, the airway diameter line with limited airflow having certain correlation, and the relationship in the classification of higher bronchus is obvious; EBUS relatively noninvasive, can accurately reflect the actual changes thickness of each layer in the airway wall. It is the ideal airway morphology detection methods, and hopes to become a means of the diagnosis of COPD airway remodeling.

Key words: endobronchial ultrasound; airway remodeling; lung function; chronic obstructive pulmonary disease

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2015, 36(5): 710-717]

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 患者的气道存在气道重塑的病理改变, 与气道功能和临床表现密切相关^[1]。很多研究证实 COPD 患者小气道 (直径 < 2 mm 的气道) 发生气道重塑^[2]。然而在活体直接对小气道的重塑进行检测十分困难, Tiddens 等^[3]测量了 COPD 患者的大气道, 结果证实 COPD 患者的大气道同样存在着结构改变; COPD 患者的大气道管壁厚度与小气道的管壁厚度有很强的相关性^[4], 故大气道的形态异常可反映小气道重塑引起的形态、功能异常, 这为根据大气道径线研究 COPD 的气道重塑提供了理论依据。目前气道重塑形态学的检测包括^[5]: 组织病理, 胸部 CT, 气道内超声。组织病理检查可测量气道厚度并可分辨气道壁的分层结构, 但其有创, 胸部 CT 检查虽无创但是不能分辨气道壁的分层结构。气道内超声 (endobronchial ultrasound, EBUS) 将超声探头通过纤维支气管镜进入气道进行扫描成像, 可探测气管壁、管腔外邻近肺组织和纵隔的组织结构的改变, 它能够对支气管壁和邻近约 4 cm 范围内的组织结构 (包括纵隔) 进行高清晰度成像^[6]。在气道内超声检测气道重塑方面的研究, 国内外的研究主要表现在以下方面: 2003 年 Shaw^[7]报道了使用 EBUS 测量气道

壁的厚度与 HRCT 检测的相关性良好; Soja 等^[8]通过气道内超声检测到哮喘患者气道壁的 5 层结构, 这说明了 EBUS 在分辨气道壁各层结构以及测量、对比各层厚度具有独特的能力。在国内, 广东省人民医院的陈娉娉医师通过气道内超声检测到正常人的气道壁分为 5 层结构, 其结果与病理保持一致性^[9]。以上研究 EBUS 测量气道壁结构主要局限于正常气道和哮喘患者气道。在本研究中我们首次应用 EBUS 测量 COPD 患者的气道径线以评价其气道重塑, 并探讨 COPD 患者 1 ~ 4 级支气管径线与肺功能的关系。

1 材料与方法

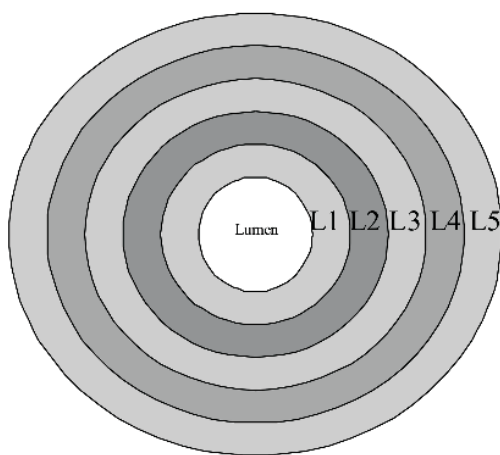
1.1 研究对象

研究分 COPD 组和对照组两组, 所有受试者均签署知情同意后书后进行 EBUS 和肺功能检查。COPD 组: 收集 2012 年 3 月至 2013 年 12 月在广东省人民医院门诊就诊的 COPD 患者 20 例, 其中男性 15 例, 女性 5 例。COPD 患者诊断及分级按照符合 2011 年 GOLD 的指南中 COPD 诊断标准^[10], 处于稳定期, 并排除肺大疱、支气管哮喘、支气管扩张、肺结核、支气管肺癌等肺部及气管-支气管

疾病。对照组:收集同期在广东省人民医院就诊的咳嗽查因或术前拟行支气管镜检查的受试者 20 例,其中男性 10 例,女性 10 例,年龄与 COPD 组匹配。对照组受试者血液分析及肺功能正常,并排除肺炎、支气管炎、肺大疱、支气管哮喘、支气管扩张、肺结核、肺癌、心脏病。

1.2 EBUS 检查及气道径线测量

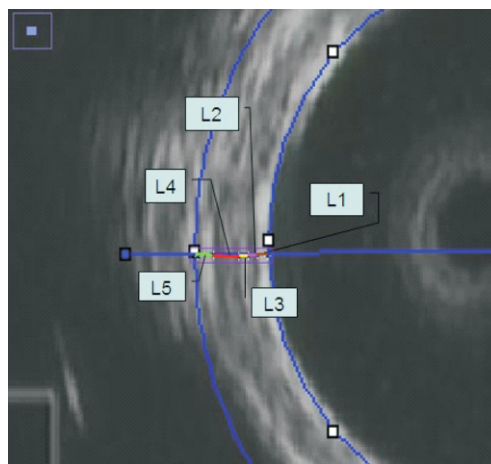
所有受试者禁食 4 ~ 6 h 后进行电子支气管镜检查(Olympus, 1T260),常规检查后,分别于受试者的左主支气管、左上叶支气管、右中叶支气管和右下叶后基底段(B_{10})进行 EBUS 检查,检查时将 20 MHz 超声探头(Olympus, UM-BS20-26R)套入水囊外鞘一并通过支气管镜活检通道置于目标支气管管腔内,向水囊内注入灭菌水使其紧贴支气管壁,增益调节至 14 ~ 16,对比度 4 ~ 6,灵敏度时间控制居中(设置为 0),图像显示范围为 3 ~ 4 cm,获得合理图像。图像分析采用 Image J 医学软件。超声图像显示支气管管壁的软骨部为 5 层结构,按照由管腔内往外的顺序,第 1 层(L1)、第 3 层(L3)、第 5 层(L5)为强回声区,第 2 层(L2)、第 4 层(L4)为低回声区(图 1)。从每个目标支气管的图像中选择 5 幅最能清晰显示管壁结构的图像,放大后,选择 L4 软骨层中点位置所在径线进行测量,分别测量目标支气管段的管壁总厚度、各层厚度(图 2)。在测量部位作一经过圆心(中心)的径线,软件划线截图,测量腔内面积(A_i)、管道



$L_1 \sim L_5$ followed by strong/low/strong/low/strong echo, respectively corresponding to the tunica mucosa, submucosa, Cartilage lining, cartilage and cartilage outer membrane

图 1 EBUS 图像中的气道壁结构示意图

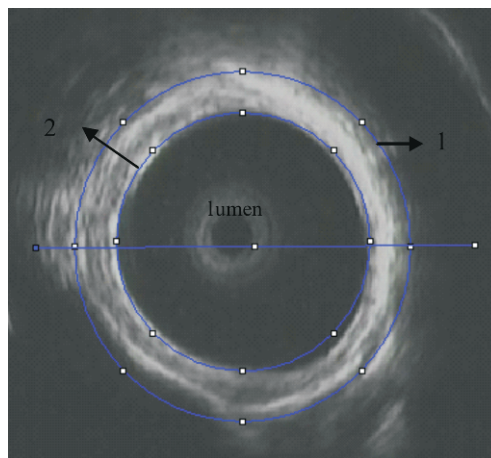
Fig.1 Airway wall structure of EBUS images



L1 (brownness), strong echo; L2 (pink), low echo; L3 (yellow), strong echo; L4 (red), low echo; L5 (green), strong echo

图 2 气道壁厚度和各层厚度的测量

Fig.2 Measure of the airway wall thickness and the thickness of each layer



1: duct, A_o duct area; 2: lumen, A_i lumen area; $WA=A_o-A_i$

图 3 气道腔内面积和管道面积的测量

Fig.3 Measure of in the airway lumen area and the pipe area

面积(A_o)(图 3),并计算管壁面积(wall area, WA): $WA=A_o-A_i$ 。测量结果取 5 幅图像测量值的平均值。

1.3 肺功能检查

受试者安静休息,吸入支气管舒张剂沙丁胺醇 200 μg ,10 min 后用肺功能检测仪(Sensors Medics, Vmax 622),按照美国胸科协会/欧洲呼吸协会肺功能仪质控标准,测定用力呼气容积(forced vital capacity, FVC)及其占预计值的百分

比(FVC%)、第一秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV₁)及其占预计值百分比(FEV₁%)、一秒率(FEV₁/FVC)。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 13.0 统计软件包进行统计学分析, 计量资料以均数±标准差表示, 计数资料采用数(率)表示。对于正态分布且方差齐同的计量资料采用成组 *t* 检验, 非正态分布或(和)方差不齐的资料, 采用两独立样本比较的采用 Satterthwaite 近似 *t* 检验。两个独立样本率比较的 χ^2 检验用于两组间性别比较; 相关性分析采用双变量相关性分析, 如果是双变量正态分布资料, 选用积矩相关系数(Pearson 相关系数), 如果是非双变量正态分布资料选用 Kendall 相关系数或等级相关系数(Spearman 相关系数)。*P* < 0.05(双侧)表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 COPD 组患者与对照组一般情况

COPD 患者和对照组的一般情况、肺功能比较见表 1。COPD 患者和对照组的年龄和性别均无显著性差异。COPD 患者的 FEV₁、FEV₁% 和 FEV₁/FVC 较健康人显著降低, COPD 患者和对照组 FVC 和 FVC% 无显著差异。

2.2 COPD 组患者与对照组 EBUS 气道经线

COPD 组左主支气管的 T、TL₁、TL₂ 和 WA 较对照组显著增大, 而 T₁₃ ~ L₅ 和 Ai 与对照组比较无显著差异, 表明 COPD 患者左主支气管的气道壁、黏膜层和黏膜下层均显著增厚, 管壁面积显著增大, 但是软骨层厚度和管腔面积无显著变化。COPD 组左上叶支气管的 T、TL₁ 和 WA 较对照组

显著增大, 而 T₁₂、T₁₃ ~ L₅ 和 Ai 与对照组比较无显著差异, 表明 COPD 患者左上叶支气管的气道壁和黏膜层均显著增厚, 管壁面积显著增大, 但是黏膜下层、软骨层厚度和管腔面积无显著变化。COPD 组右中叶支气管和右 B₁₀ 的 T、T₁₁、T₁₂ 和 WA 较对照组显著增大, Ai 较对照组显著减小, 而 T₁₃ ~ L₅ 和对照组比较无显著差异, 表明 COPD 患者右中叶支气管和右 B₁₀ 的气道壁、黏膜层和黏膜下层显著增厚, 管腔面积显著减小, 管壁面积显著增大, 但是软骨层厚度无显著变化(表 2)。

2.3 COPD 患者 EBUS 气道径线与肺功能相关性分析

COPD 患者 EBUS 气道径线与肺功能相关性分析见表 3。左主支气管的径线与肺功能无显著相关关系。左上叶支气管 T₁₁ 与 FEV₁ (*r* = -0.517, *P* = 0.019)、FVC (*r* = -0.448, *P* = 0.048) 呈负相关, 表明随着 COPD 患者左上叶支气管气道黏膜层的增厚, FEV₁、FVC 呈下降趋势。右中叶支气管的 TL₁ 与 FEV₁/FVC 呈负相关 (*r* = -0.533, *P* = 0.016), 表明随 COPD 患者右中叶支气管黏膜层的增厚, FEV₁/FVC 呈下降趋势; T₁₂ 与 FEV₁ (*r* = -0.507, *P* = 0.023)、FVC (*r* = -0.590, *P* = 0.006) 呈负相关, 表明随着 COPD 患者右中叶支气管黏膜下层的增厚, FEV₁ 和 FVC 呈下降趋势。综上所述, 叶支气管的黏膜层和黏膜下层的增厚与 COPD 的气流受限相关。右 B₁₀ 的 T 与 FEV₁ (*r* = -0.514, *P* = 0.020)、FEV₁% (*r* = -0.504, *P* = 0.024)、FVC (*r* = -0.511, *P* = 0.021) 和 FVC% (*r* = -0.519, *P* = 0.019) 呈负相关, 表明随着 COPD 患者右 B10 管壁总厚度的增加, FEV₁、FEV₁%、FVC 和 FVC% 呈下降趋势; T₁₁ 与 FEV₁ (*r* = -0.800, *P* < 0.001)、FEV₁% (*r* = -0.902, *P* < 0.001)、FVC (*r* = -0.708, *P* < 0.001)、FVC% (*r* = -

表 1 COPD 组和对照组一般情况、肺功能
Table 1 Clinical characteristics and pulmonary function in COPD group and control group ($\bar{x} \pm s$)

	COPD group (<i>n</i> = 20)	Control group (<i>n</i> = 20)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
Age/year	64.85 ± 7.78	59.40 ± 10.29	1.890	0.066
Sex (Male/Female)	20(15/5)	20(13/7)	0.476	0.490
FEV ₁ /L	1.83 ± 0.45	2.61 ± 0.47	-5.306	<0.001
FEV ₁ %/%	71.6 ± 14.4	105.0 ± 20.1	-6.052	<0.001
FVC/L	3.24 ± 0.58	3.22 ± 0.61	0.104	0.918
FVC%/%	96.0 ± 14.8	108.3 ± 24.2	-1.949	0.059
FEV ₁ /FVC/%	56.37 ± 7.48	81.25 ± 5.34	-12.106	<0.001

表 2 COPD 组和对照组 EBUS 气道径线

Table 2 EBUS airway diameter line of COPD group and control group

($\bar{x} \pm s$)

Airway diameter line	COPD group($n = 20$)	Control group($n = 20$)	t	P
Left main bronchus				
T/mm	2.31 ± 0.26	2.12 ± 0.13	-2.866	0.008
T _{L1} /mm	0.33 ± 0.08	0.22 ± 0.04	-4.956	< 0.001
T _{L2} /mm	0.20 ± 0.06	0.12 ± 0.07	-3.927	< 0.001
T _{L3} ~ L ₅ /mm	1.73 ± 0.17	1.68 ± 0.13	-1.125	0.268
Ai/mm ²	127 ± 28	139 ± 23	1.444	0.157
WA/mm ²	120 ± 14	104 ± 22	-2.645	0.012
Left upper lobe bronchus				
T/mm	2.18 ± 0.14	2.04 ± 0.27	-2.061	0.048
T _{L1} /mm	0.35 ± 0.07	0.30 ± 0.07	-2.243	0.031
T _{L2} /mm	0.20 ± 0.03	0.16 ± 0.09	-1.695	0.103
T _{L3} ~ L ₅ /mm	1.57 ± 0.11	1.49 ± 0.20	-1.561	0.130
Ai/mm ²	50 ± 8	54 ± 18	0.756	0.456
WA/mm ²	72 ± 11	61 ± 11	-3.446	0.001
Right middle lobe bronchus				
T/mm	1.85 ± 0.21	1.64 ± 0.12	-3.909	< 0.001
T _{L1} /mm	0.27 ± 0.04	0.22 ± 0.05	-3.716	0.001
T _{L2} /mm	0.14 ± 0.04	0.09 ± 0.04	-4.226	< 0.001
T _{L3} ~ L ₅ /mm	1.32 ± 0.16	1.24 ± 0.13	-1.789	0.082
Ai/mm ²	32 ± 10	40 ± 12	2.381	0.023
WA/mm ²	55 ± 8	47 ± 10	-2.748	0.009
Right B ₁₀				
T/mm	1.53 ± 0.10	1.43 ± 0.18	-2.177	0.038
T _{L1} /mm	0.25 ± 0.04	0.21 ± 0.05	-2.976	0.005
T _{L2} /mm	0.13 ± 0.04	0.07 ± 0.06	-4.068	< 0.001
T _{L3} ~ L ₅ /mm	1.10 ± 0.12	1.06 ± 0.16	-0.931	0.358
Ai/mm ²	23 ± 5	29 ± 5	3.682	0.001
WA/mm ²	41 ± 8	31 ± 6	-4.709	< 0.001

0.764, $P < 0.001$) 和 FEV₁/FVC ($r = -0.566$, $P = 0.009$) 呈负相关, 表明随着 COPD 患者右 B₁₀ 黏膜层的增厚, FEV₁、FEV₁%、FVC、FVC% 和 FEV₁/FVC 呈下降趋势; T_{L2} 与 FEV₁ ($r = -0.472$, $P = 0.036$)、FEV₁% ($r = -0.597$, $P = 0.005$) 和 FVC% ($r = -0.507$, $P = 0.022$) 呈负相关, 表明随着 COPD 患者右 B₁₀ 黏膜下层的增厚, FEV₁、FEV₁% 和 FVC% 呈下降趋势; Ai 与 FEV₁ ($r = 0.475$, $P = 0.034$)、FEV₁% ($r = 0.527$, $P = 0.017$)、FVC ($r = 0.515$, $P = 0.020$) 和 FVC% ($r = 0.457$, $P = 0.043$) 呈正相关, 表明随着 COPD 患者右 B₁₀ 管腔面积的减小, FEV₁、FEV₁%、FVC 和 FVC% 呈下降趋势; WA 与 FEV₁% ($r = -0.470$, $P = 0.037$) 和 FVC% ($r = -0.502$, $P = 0.024$)

呈负相关, 表明随着 COPD 患者右 B₁₀ 管壁面积的增大, FEV₁% 和 FVC% 呈下降趋势。由此可见, 相对于叶支气管, 右 B₁₀ 黏膜层和黏膜下层厚度与气流受限的相关性更强, 管壁总厚度和面积与气流受限的相关性不及黏膜(L1)和黏膜下层(L2)强。

3 讨 论

本研究中我们选择径线由大到小的左主支气管、左上叶支气管、右中叶支气管和右 B₁₀, 依据主要是它们分属 1 ~ 4 级支气管^[11], 并且这些分支开口的角度平缓, 在 EBUS 操作中便于使超声探头摆放成和管壁成直角的方向, 在形成 360°图形的

表 3 COPD 患者 EBUS 气道径线与肺功能相关性分析

Table 3 The correlation of airway diameter line by EBUS and lung function in patients with COPD (r/P)

	FEV ₁	FEV ₁ %	FVC	FVC%	FEV ₁ /FVC
Left main bronchus					
T/mm	0.234/0.321	0.008/0.974	0.269/0.252	0.011/0.965	0.098/0.682
T ₁₁ /mm	0.219/0.354	-0.107/0.381	0.331/0.153	-0.130/0.585	-0.094/0.693
T ₁₂ /mm	0.103/0.667	0.004/0.987	0.060/0.801	-0.123/0.605	0.192/0.418
T ₁₃ ~L ₅ /mm	0.164/0.489	0.100/0.676	0.119/0.616	0.048/0.842	0.173/0.465
Ai/mm ²	0.160/0.500	0.002/0.994	0.272/0.247	0.192/0.417	-0.068/0.775
WA/mm ²	0.089/0.711	-0.197/0.405	0.023/0.925	-0.330/0.155	0.128/0.589
Left upper lobe bronchus					
T/mm	-0.108/0.614	-0.014/0.865	-0.130/0.585	0.086/0.700	-0.149/0.531
T ₁₁ /mm	-0.517/0.019	-0.223/0.344	-0.448/0.048	0.029/0.903	-0.422/0.064
T ₁₂ /mm	-0.352/0.128	-0.214/0.364	-0.221/0.350	0.092/0.700	-0.413/0.071
T ₁₃ ~L ₅ /mm	0.138/0.561	0.111/0.641	0.055/0.817	0.098/0.680	0.140/0.556
Ai/mm ²	0.119/0.618	-0.025/0.917	0.210/0.374	0.228/0.333	-0.134/0.673
WA/mm ²	-0.173/0.465	-0.082/0.732	-0.137/0.563	0.084/0.725	-0.192/0.417
Right middle lobe bronchus					
T/mm	-0.133/0.576	-0.143/0.547	-0.321/0.167	-0.327/0.160	0.071/0.767
T ₁₁ /mm	-0.436/0.061	-0.389/0.090	0.185/0.435	-0.119/0.618	-0.533/0.016
T ₁₂ /mm	-0.507/0.023	-0.289/0.217	-0.590/0.006	-0.248/0.292	-0.183/0.439
T ₁₃ ~ L ₅ /mm	-0.283/0.227	-0.366/0.113	-0.480/0.032	-0.039/0.514	0.021/0.929
Ai/mm ²	-0.169/0.475	-0.360/0.119	-0.121/0.610	-0.243/0.302	-0.144/0.504
WA/mm ²	0.371/0.105	0.274/0.242	0.150/0.527	-0.045/0.850	0.417/0.067
Right B ₁₀					
T/mm	-0.514/0.020	-0.504/0.024	-0.511/0.021	-0.519/0.019	-0.193/0.414
T ₁₁ /mm	-0.800/<0.001	-0.902/<0.001	-0.708/<0.001	-0.764/<0.001	-0.566/0.009
T ₁₂ /mm	-0.472/0.036	-0.597/0.005	-0.433/0.056	-0.507/0.022	-0.331/0.154
T ₁₃ ~ L ₅ /mm	-0.379/0.100	-0.170/0.472	-0.364/0.115	-0.177/0.454	-0.114/0.633
Ai/mm ²	0.475/0.034	0.527/0.017	0.515/0.020	0.457/0.043	0.284/0.226
WA/mm ²	-0.305/0.191	-0.470/0.037	-0.319/0.170	-0.502/0.024	-0.117/0.624

时候很容易形成多层结构和获得轴向分辨率最高的超声成像,有利于获得高质量的图像。

检测气道重塑最直接的方法是病理组织学检查,气道病理组织学检查可检测气道壁各层结构及细胞成分在结构重塑时的变化,然而组织学检查不仅有创,而且标本在处理过程中会发生变形,不能作为比较研究,此外,在活体咬取的气道黏膜标本并不能反映气道壁完整的结构,故其应用也具有很多限制。而近年来应用影像学检查检测气道重塑的技术日益受到关注,其中 CT 可无创、直观、精确地测量气道径线,评估气道壁厚度、有效通气管腔面积,反映气道的形态改变^[12]。然而气道重塑在各层结构中发生的程度和成分的变化是不

均匀的,而 CT 图像只能反映气道壁全层厚度的变化,不能分辨气道壁的不同结构。相比之下,EBUS 在检测气道重塑方面具有更大的优势,超声图像不仅能分辨 5 ~ 7 层气道结构^[9],并且在检查中能确保检测平面为气道横截面,图像不需经过重建处理,使检测更加准确,由于检查过程中不产生辐射,比 CT 检查更安全也更利于多次重复测量,故进一步提高了重复检测气道重塑的准确性、可比性和安全性。在实验中,我们观察到中央气道管壁软骨部 EBUS 图像有 5 层结构,与陈娉娉医师得出的正常气道的 5 层结构的结论一致。本研究主要观察软骨部的各层结构并分别测量其厚度,由于第 L3 至 L5 为外膜层,故在测量管壁各层厚

度时将 L3 至 L5 的厚度合并测量。

COPD 患者的左主支气管、左上叶支气管和右中叶支气管的 T 和 WA 都较健康对照组显著增大,右 B₁₀ 的 T 虽然与健康对照组比差异未达统计学意义,但是 WA 显著增大,表明 COPD 患者 1~4 级支气管气道壁的总厚度有显著增大。COPD 患者左主支气管、右中叶支气管和右 B₁₀ 的 T_{L1} 以及左主支气管和右中叶支气管的 T_{L2} 均显著增大;左上叶支气管的 T_{L1}、T_{L2} 和右 B₁₀ 的 T_{L2} 与健康对照组比较差异虽未达到统计学意义,但是也有增大的趋势,这表明 COPD 患者气道的黏膜层和黏膜下层均有增厚趋势。COPD 患者小气道上皮、网状基底膜和黏膜下层黏液腺存在结构改变^[2],导致黏膜层和黏膜下层增厚;小气道的结构重塑可导致管壁狭窄,并导致气流受限^[13]。虽然大多研究显示 COPD 这些气道重塑的改变发生在小气道,但是也有研究表明这些导致小气道管壁增厚、气道阻塞的病理变化,亦可发生在较大气道,故较大气道也表现类似的管壁增厚^[14-15]。黏膜层和黏膜下层是气道重塑的主要部位,本研究所检测到的大气道管壁总厚度以及黏膜层、黏膜下层两层的增厚,进一步证实了 COPD 大气道的气道重塑现象。有学者发现 COPD 患者段以下的支气管壁的软骨减少^[16],这可能是引起气道壁塌陷的其中一个因素,但是另外一些关于段以上支气管的研究^[17]发现这些支气管壁的软骨数量和大小并无变化。本研究中测量的是段及段以上支气管,EBUS 图像中反映软骨层的 L₃₋₅ 厚度并无显著变化。COPD 气道这种软骨减少现象的发生机制,以及其与气道重塑的关系仍不清楚,本研究所测量的都是段及段以上支气管,其软骨层厚度均无明显变化,结合以往的研究分析,可能 COPD 患者越远端的支气管这种软骨减少的现象越显著,而在段以上支气管则无显著变化。COPD 患者的气道除了存在管壁的增厚,管腔也有减小的趋势。COPD 患者右 B₁₀ 管腔面积比健康人和哮喘患者都显著减小,在 1~3 级支气管,管腔面积减小虽然没有达到统计学意义,但是也有减小的趋势。从本研究结果的规律中可见 COPD 患者气道壁的增厚可引起管腔的狭窄,并在较远端气道比较显著。

COPD 患者大气道不仅存在气道重塑,而且其气道径线与患者的气流受限也有一定的关系。有研究用 CT 测量 COPD 患者段支气管的管壁厚度

发现其与肺功能的下降存在相关关系^[18]。我们的研究探讨了不仅探讨支气管管壁厚度与肺功能的相关性,而且研究了支气管壁具体分层与肺功能的相关性。我们发现,左主支气管的径线与肺功能无显著相关关系;右上叶支气管的黏膜层和黏膜下层的增厚与 COPD 的气流受限相关;相对于叶支气管,右 B₁₀ 黏膜层和黏膜下层厚度与气流受限的相关性更强。另外,右 B₁₀ 的气道壁总厚度与 FEV₁、FEV₁%、FVC 和 FVC%亦呈负相关;管壁面积亦与 FEV₁%和 FVC%呈负相关;而软骨层(L₃~L₅)的厚度与肺功能无显著相关性,故管壁总厚度和面积与气流受限的相关性不及黏膜(L₁)和黏膜下层(L₂)强。前面提到,COPD 患者右 B₁₀ 的 Ai 显著减小,其与 FEV₁、FEV₁%、FVC 和 FVC%也存在呈正相关,这说明,COPD 患者远端气管腔的狭窄不仅比较显著,与气流受限的联系也更加密切。在我们研究的这些 1~4 级的支气管中,越远端的气道径线与肺功能的相关性越显著,推测大气道管壁的结构改变和增厚不一定参与 COPD 患者气流受限的形成,但是小气道的结构重塑同样可以发生在大气道,大气道也会发生类似于小气道的管壁增厚,故大气道的径线也与肺功能也呈相关关系;而越接近近端的支气管这种结构重塑越不明显,故这种相关关系随着气道径线的增大越不明显。虽然大气道管壁的增厚不一定是 COPD 气流受限的结构因素,但是由于其也有类似小气道的气道重塑现象,故其亦能反映患者肺功能的变化。

本研究应用 EBUS 技术检测 COPD 患者的气道重塑,发现 COPD 患者 1~4 级支气管的气道壁明显增厚,尤其是黏膜层和黏膜下层,管腔有狭窄趋势;COPD 患者的 1~4 级支气管径线与气流受限存在一定的相关性,并且这种相关关系在分级较高的支气管中较明显。EBUS 相对无创,并且可以精确的反映气道壁各层厚度的实际变化,是理想的气道形态学检测方法,并有希望成为 COPD 气道重塑的诊断手段。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4): 1-10.
The Chinese Medical Respiratory Association, Chronic

- Obstructive Pulmonary Disease Group. Diagnosis and treatment guidelines of chronic obstructive pulmonary disease(revised in 2013)[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2013, 36(4): 1-10.
- [2] Kistemaker LE, Oenema TA, Meurs H, et al. Regulation of airway inflammation and remodeling by muscarinic receptors: perspectives on anticholinergic therapy in asthma and COPD[J]. Life Sci, 2012, 91(21-22): 1126-1133.
- [3] Tiddens HA, Pare PD, Hogg JC, et al. Cartilaginous airway dimensions and airflow obstruction in human lungs[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1995, 152(1): 260-266.
- [4] Bokov P, Mauroy B, Mahut B, et al. Homothety ratio of airway diameters and site of airway resistance in healthy and COPD subjects[J]. Resp Physiol Neurobi, 2014, 191: 38-43.
- [5] Bergeron C, Tulic MK, Hamid Q. Tools used to measure airway remodeling in reserch[J]. Eur Respir J, 2007, 29(3): 596-604.
- [6] 陈正贤. 气道内超声技术应用的现状和未来[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2010, 33(1): 12-14.
Chen ZX. The present and future of endobronchial ultrasound[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2010, 33(1): 12-14.
- [7] Shaw TJ, Wakely SL, Peebles CR, et al. Endobronchial ultrasound to assess airway wall thickening: validation in vitro and in vivo[J]. Eur Respir J, 2004, 23(6): 813-817.
- [8] Soja J, Grzanka P, Sladek K, et al. The use of endobronchial ultrasonography in assessment of bronchial wall remodeling in patients with asthma [J]. Chest, 2009, 136(3): 797-804.
- [9] 陈娉娉, 陈正贤, 何碧芳, 等. 正常气道壁超声图像及其对应的组织学分层的定量测量分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(6): 409-414.
Chen PP, Chen ZX, He BF, et al. Quantitative analysis of the ultrasonogram and histological findings in normal airway wall[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2012, 35(6): 409-414.
- [10] Abdool-Gaffar MS, Ambaram A, Ainslie GM, et al. Guideline for the management of chronic obstructive pulmonary disease: 2011 update[J]. Samj S Afr Med J, 2011, 101(1): 63-73.
- [11] 钟南山, 刘又宁. 呼吸病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 3-15.
Zhong NS, Liu YN. Breathing epidemiology [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2012: 3-15.
- [12] Coxson HO. Quantitative computed tomography assessment of airway wall dimensions: current status and potential applications for phenotyping chronic obstructive pulmonary disease[J]. Proc Am Thorac Soc, 2008, 5(9): 940-945.
- [13] Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(4): 347-365.
- [14] Niimi A, Matsumoto H, Amitani R, et al. Effect of short-term treatment with inhaled corticosteroid on airway wall thickening in asthma[J]. Am J Med, 2004, 116(11): 725-731.
- [15] Deveci F, Murat A, Turgut T, et al. Airway wall thickness in patients with COPD and healthy current smokers and healthy non-smokers: assessment with high resolution computed tomographic scanning [J]. Respiration, 2004, 71(6): 602-610.
- [16] Fujimoto K, Kitaguchi Y, Kubo K, et al. Clinical analysis of chronic obstructive pulmonary disease phenotypes classified using high-resolution computed tomography[J]. Respirology, 2006, 11(6): 731-740.
- [17] Yasufuku K, Chhajed PN, Sekine Y, et al. Endobronchial ultrasound using a new convex probe: a preliminary study on surgically resected specimens [J]. Oncol Rep, 2004, 11(2): 293-296.
- [18] 杨嘉雯, 陈正贤. 慢性阻塞性肺疾病患者气道壁径线与肺功能的相关性[J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2011, 32(2): 246-252.
Yang JW, Chen ZX. Measurements of airway dimensions of multi-slice spiral CT in patients with COPD: relationship with lung function[J]. J Sun Yat-sen Univ: Med Sci, 2011, 32(2): 246-246.

(编辑 刘清海)