

# 经支气管冷冻活检技术临床应用专家共识



扫一扫下载指南全文

中华医学会呼吸病学分会介入呼吸病学学组 中国医师协会呼吸医师分会介入呼吸病学工作委员会

通信作者:李时悦,广州医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科 广州呼吸健康研究院,Email:lishiyue@188.com;郭述良,重庆医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科,Email:guosl999@sina.com;王广发,北京大学第一医院呼吸和危重症医学科,Email:wanguangfa@hotmail.com

**【摘要】** 近年来经支气管冷冻活检技术在我国发展迅速并广泛开展,成为间质性肺疾病的诊断方法和外科肺活检的替代方案。但其在呼吸疾病诊断地位仍有待确定,没有标准化操作流程,不同医疗机构及操作者之间的技术存在很大差异。基于相关文献及国内专家的经验,经过多次讨论,提出该专家共识,着重从冷冻活检的适应证、禁忌证、操作要点、并发症及处理、技术管理等方面提出了专家建议,旨在指导临床医师规范应用、提高诊断效率及安全性。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.06.002

经支气管冷冻活检(cryobiopsy, CB)技术是近十年发展起来的新技术,近年来相关文献报道很多并逐年增加,但该技术仍没有标准化操作流程,且其在间质性肺疾病诊断分类中的地位及安全性仍有待进一步研究。同时由于冷冻活检的快速发展,在不同医疗机构及操作者之间的技术存在很大差异。因此,制订经支气管冷冻活检技术临床应用专家共识对于规范该技术、合理选择适应证、提高诊断效率及安全性很有必要。

为此,中华医学会呼吸病学分会介入呼吸病学学组和中国医师协会呼吸医师分会介入呼吸病学工作委员会经多次讨论后制订了本共识,该专家共识的建立是基于既往研究文献的系统回顾和有实际操作经验专家的建议<sup>[1]</sup>,文献包括公开发表的文章和会议论文集。结合我国实际情况,考虑到现有的证据水平较低,达成一致意见但没有对证据水平和推荐力度进行正式的评级。

## 一、定义及发展历史

冷冻活检是经支气管镜将冷冻探头尖端送至支气管或肺内病变区域,通过制冷剂的快速释放吸收周围环境热量,从而使冷冻探头迅速降温,将探头周围的组织冷冻凝固,通过冷冻的黏附力,将探头和探头周围冻结的组织整体拔出,从而获取靶组织。与活检钳活检相比,由于获取标本组织较大且结构相对完整,有利于病理分析与诊断,因而成为

许多呼吸系统疾病的新型活检方式<sup>[2]</sup>。经支气管冷冻活检分为支气管腔内冷冻活检(endobronchial cryobiopsy, EBCB)和经支气管冷冻肺活检(transbronchial cryobiopsy, TBCB),前者针对支气管镜下可见的病变,主要位于气管和支气管腔内;而后者则针对支气管镜下不可见的外周肺病变。

2008年冷冻技术首次应用于支气管腔内病变取样<sup>[3]</sup>,2009年进一步拓展至间质性肺疾病(interstitial lung disease, ILD)的诊断并取得了较高的诊断阳性率和较好的安全性<sup>[4]</sup>。近十年来,国外应用经支气管冷冻技术对支气管腔内病变、ILD、肺外周病灶、肺移植术后的监测等方面进行了系统的应用和研究,报道文献数量近几年增加迅速,2017年发表了近70篇,2018年初发表了“经支气管冷冻肺活检用于诊断弥漫性实质性肺疾病的专家共识”<sup>[5]</sup>,2018年9月美国胸科学会(American thorax society, ATS)等多学会联合发布的特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)诊断指南<sup>[6]</sup>也特别关注了TBCB。我国2010年开展EBCB技术<sup>[7]</sup>,2016年进行了TBCB<sup>[8]</sup>,近2年来冷冻活检技术逐渐引起了介入呼吸病学领域的关注,发展迅速,已开展了TBCB对间质性肺疾病诊断价值的前瞻性研究、气源压力变化对冷冻效能的影响、冷冻肺活检对ILD诊断有效性和安全性前瞻性多中心真实世界研究,这些工作显示了我国在冷冻活检工作方

面的特色。

## 二、适应证及禁忌证

### (一)适应证

1. EBCB: 支气管腔内病变最常用的取样技术是活检钳活检(forceps biopsy, FB), 但由于活检组织量小, 导致诊断敏感度和确诊率偏低<sup>[9]</sup>。一项采用 EBCB 对腔内可视病灶的多中心对照研究<sup>[10]</sup>结果显示, EBCB 诊断阳性率为 95%, 而常规 FB 的诊断阳性率为 85.1%。EBCB 获得的标本较 FB 获得的标本大, 而且诊断阳性率较 FB 明显增高, 尽管轻中度出血的发生率较高, 但严重出血的发生率并没有显著增加<sup>[10-11]</sup>; 同时由于 EBCB 的标本量明显多于 FB<sup>[10-11]</sup>, 有利于后续的分子病理学检测。

**建议:** EBCB 的标本量、诊断效率高于 FB, 轻中度出血的发生率较高, 严重出血发生率没有显著增加, 但考虑到操作要求等方面因素, 建议对腔内可视病灶活检时, 在 FB 标本不理想时再考虑 EBCB。

2. TBCB: 目前 TBCB 已应用于 ILD、肺外周结节的诊断以及肺移植术后排斥反应的监测<sup>[12]</sup>, 具有较好的安全性和有效性。

(1) ILD 约占肺科医师接诊患者数的 15%<sup>[5]</sup>, 其诊断是呼吸科的难点, ILD 的诊断和管理常常基于临床医师、放射科医师和病理学家组成的多学科讨论(multidisciplinary discussion, MDD)<sup>[6]</sup>, 当综合 HRCT、临床和实验室结果不足以明确诊断时, 充分的病理学资料对诊断至关重要。虽然外科肺活检(surgical lung biopsy, SLB)被认为是目前 ILD 诊断最有效的取样方式<sup>[12]</sup>, 但 SLB 毕竟有一定创伤和较高的并发症发生率<sup>[13]</sup>, 且医疗费用较高, 部分患者不适合或不愿意接受 SLB, 故使其在 ILD 诊断中的应用受到一定的限制。ILD 患者行 TBCB 的适应证与 SLB 相同, 即结合临床、实验室结果和影像仍然不能获得明确诊断的 ILD 患者, 为明确诊断可以考虑行 TBCB。最近的一项针对 SLB 及 TBCB 在 ILD 应用价值的研究中纳入 447 例患者, 研究结果表明住院时间分别为 6.1 d (SLB) 和 2.6 d (TBCB,  $P < 0.000 1$ ), 诊断率分别为 98.7% (SLB) 和 82.8% (TBCB,  $P = 0.013$ ), 并发症病死率为 2.7% (SLB) 和 0.3% (TBCB)<sup>[14]</sup>。TBCB 具有良好的诊断阳性率, 且相对于 SLB 具有较少的操作并发症发生率, 可以作为诊断不明的 ILD 外科肺活检的替代方法, TBCB 诊断不明的病例再考虑 SLB<sup>[14-15]</sup>。

2018 年 ATS 等多学会联合发布的 IPF 诊断指南对肺活检方面的内容指出<sup>[6]</sup>: ①首次就诊、原因

不明的 ILD 且怀疑 IPF, HRCT 表现为非典型寻常型间质性肺炎(usual interstitial pneumoniae, UIP)者, 建议行支气管肺泡灌洗(bronchoalveolar lavage, BAL)、SLB, 而对经支气管肺活检(tranbronchial lung biopsy, TBLB)和 TBCB 并未形成推荐意见。②初诊、怀疑 IPF 的不明原因 ILD, HRCT 表现为典型 UIP, 建议不做 BAL、SLB、TBLB 以及 TBCB。该指南有一定的适用范围, 指初诊的 ILD 患者。同时, 虽然有大量的研究报道 TBCB 对 ILD 有较高的诊断率和较好的安全性, 但前瞻性、多中心、随机临床研究方面尚显不足, 尚无标准化操作流程, 因此指南未明确指出 TBCB 的地位。临床实践上, 有条件开展 TBCB 的单位, 经过多学科讨论未能明确诊断的 ILD, TBCB 是肺活检的重要方法, 也是外科肺活检的替代方法, 这符合国际共识, 也没有违背指南的精神, 并有助于临床探索、指南更新。

(2) 外周肺结节患者的 TBCB 适应证与传统 TBLB 相同, 有研究结果表明<sup>[16]</sup>, TBCB 与传统 TBLB 相比诊断阳性率以及并发症(出血与气胸)发生率差异无统计学意义。由于冷冻探头的前端 1 cm 是金属不能弯曲, 冷冻探头弯曲度较常规活检钳差, 对操作角度较大的部位探头无法进入, 例如上叶尖段支气管等。有关 TBCB 应用于肺外周结节的研究较少, 初步的研究结果显示其具有较好的安全性和有效性, TBCB 在外周肺结节的应用价值尚需进一步研究。

(3) 评估肺移植排斥反应常采用 FB 取材, 有研究<sup>[17]</sup>采用 TBCB 对肺移植术后患者进行取材, 发现 TBCB 相较于传统 FB 具有如下优势: ①获取更多标本量; ②保留更多的肺泡、小血管和终末细支气管; ③对标本质量影响少。这些优势可提高肺移植患者的同种异体肺排斥反应的识别度, 使 TBCB 获取的组织评估比传统活检更为准确。

**建议:** TBCB 可以应用于 ILD、外周肺结节的诊断以及肺移植术后的排斥监测。多学科讨论无法诊断的 ILD, TBCB 是外科肺活检的替代方法, TBCB 诊断不明的病例再考虑 SLB。对 HRCT 表现为典型 UIP 者, 建议不做 TBCB。

### (二)禁忌证

TBCB 的禁忌证与常规经支气管肺活检的禁忌证相同<sup>[18]</sup>, 因 TBCB 建议全身麻醉下进行, 因此仍需考虑患者是否能耐受全身麻醉, 结合国外相关经验<sup>[5]</sup>总结如下。

1. 严重的高血压及心律失常。

2. 新近发生的心肌梗死或有不稳定心绞痛发作史。

3. 严重心、肺、肝、肾功能障碍或者全身情况极度衰竭。

4. 严重的肺动脉高压。临床或影像学提示有肺动脉高压的患者应通过超声心动图或右心导管检查对肺动脉压力进行术前评估,当超声心动图评估收缩期肺动脉压  $>50$  mmHg ( $1$  mmHg =  $0.133$  kPa) 时表明肺动脉高压的可能性增加,此时如果缺乏其他更确切的证据则认为是 TBCB 的相对禁忌证。

5. 严重的上腔静脉阻塞综合征。

6. 凝血功能障碍、抗凝治疗(包括使用氯吡格雷等噻吩并吡啶类或其他新的抗血小板药物)、不能纠正的严重血小板减少症(血小板  $<50 \times 10^9/L$ )。使用阿司匹林是相对的禁忌证。

7. 急性加重期的 ILD。呼吸功能的急剧恶化应该考虑为一个相对禁忌证。

8. 肺功能受损严重患者(FVC 占预计值%  $<50\%$  和  $D_LCO$  占预计值%  $<35\%$  为相对禁忌证)。

### 三、操作

由于目前操作技术还没标准化,以下是达成的一致性意见。

#### (一)术前准备、术中相关注意事项

1. 仪器设备、物品及药品:冷冻仪、冷冻探头、硬镜设备或气管插管设备、支气管内封堵用止血球囊(如 Fogarty 球囊或其他工具)、止血药品、胸腔闭式引流术相关物品、标本采集及保存物品(包括装有  $10\%$  中性甲醛固定液或  $2.5\%$  戊二醛固定液的标本瓶、病原微生物培养瓶等),其余同常规支气管镜检查。有条件的单位建议在 C 臂 X 光机、径向超声探头等病灶导引设备辅助下实施 TBCB,利于准确定位,可减少气胸和出血等并发症的发生<sup>[5, 19-20]</sup>。

2. 术前检查:进行血常规、凝血功能、胸部高分辨率 CT(HRCT)等检查,疑有肺动脉高压者可行超声心动图肺动脉压力测定。

3. 麻醉及气道管理:冷冻活检时冷冻探头是经可弯曲支气管镜工作孔道进入体内,在获取标本后探头末端的组织标本较大无法通过气管镜的工作通道取出,故移出时需要将冷冻探头及标本、可弯曲支气管镜作为整体一同拔出体外。既往大部分研究均采用全身麻醉或深度镇静、建立人工气道(气管插管或硬镜)下进行 TBCB。建立人工气道,有利于在发生大出血时可以快速的插入气管镜进

行负压吸引或者使用堵塞球囊等止血措施。同时,建立人工气道(气管插管或硬镜下)的另一个原因是可以避免拔出冷冻探头时对声门和上气道结构的损伤。虽然部分研究报道是局部麻醉、且未建立人工气道情况下直接经支气管镜行冷冻活检<sup>[7]</sup>,但冷冻活检出血风险高于常规活检钳活检,不建议在局部麻醉、没有建立人工气道的条件下进行操作,也不建议在喉罩下进行 TBCB。对于硬镜或气管插管的选择,研究结果显示在 TBCB 时采用气管插管比硬质支气管镜更有利于维持血流动力学的稳定,减少二氧化碳潴留及呼吸性酸中毒的风险<sup>[21]</sup>。因此,对于心肺功能较差的患者采用气管插管下全身麻醉的方式可能更有利于减少麻醉相关的并发症。

硬镜建议选用较大管径的鞘管便于操作。硬镜下 TBCB 可不需常规预置封堵球囊,但必须备有封堵球囊随时应用,气管插管下 TBCB 建议常规预置封堵球囊以更好防控出血。气管插管的大小则需要根据封堵球囊是通过气管插管的腔内或从气管插管旁边进入的途径来决定,如果封堵球囊通过气管导管,则要求较大的型号,如果从气道插管旁边通过,型号可以较小,如 7.5 号左右。但从操作的便利性建议封堵球囊从气管插管旁边进入,具体操作方法如下:常规气管插管后,可弯曲支气管镜经鼻进入,从插管旁通过声门进入气管,排空气管插管的气囊,通过气管到达目标叶段支气管,经可弯曲支气管镜工作通道置入导丝至拟活检目标叶段支气管内,留置导丝后退出可弯曲支气管镜。可弯曲支气管镜经气管插管进入气道,助手将堵塞球囊沿着经已放置的导丝送至拟活检目标叶段支气管开口,可弯曲支气管镜直视下注气使球囊充盈,注气量以能完全封闭目标段或叶支气管开口为宜,记住所需注入的气量,测试完毕后放气备用<sup>[22]</sup>。重新充盈气管插管气囊、固定封堵球囊防止移位和滑出。

**建议:**在全身麻醉或深度镇静下、建立人工气道(硬镜或气管插管下)进行冷冻活检,人工气道的内径应满足支气管镜顺利进出及大出血时的紧急处置需要。硬镜下备用或预置封堵球囊,气管插管下需预置封堵球囊。

4. 活检部位的选择:ILD 通常选择在病变最显著的远端肺实质,但应该避免纤维化或蜂窝肺最严重的部位,因为这些部位获得的标本诊断价值有限。同时在病灶相对正常组织交界部位做活检。胸膜下区域的组织对于 UIP 的诊断有很大的意义,



距离胸膜 $<1$  cm 进行活检会显著增加气胸发生风险<sup>[23]</sup>。但从肺的中间三分之一处进行活检会增加严重出血的风险,因为在该区域中有中等大小的动脉血管与支气管伴行,而且这个部位的支气管缺乏完整软骨板保护<sup>[24]</sup>。建议有条件单位在 X 光透视引导下进行 TBCB,伸入冷冻探头至轻抵脏层胸膜(如果不能到达胸膜下,则不应经此支气管活检,而是选择另外的路径),之后探头应缩回 1~2 cm 并在此处活检<sup>[23, 25]</sup>。有研究结果表明<sup>[26]</sup>,在同肺叶的不同肺段行活检与相同肺段行活检相比,同肺叶的不同肺段活检的诊断率更高。尽管目前还不清楚 TBCB 是否应该在 2 个不同的肺叶取样,但就目前已有的 UIP 叶间异质性数据而言是支持这种做法的,尤其是当 CT 显示同一肺叶无不同的病变区域或不同的病变位于不同肺叶<sup>[27]</sup>的情况。但目前文献中仍然没有关于不同肺组织采样策略的数据,也没有前瞻性研究统计不同采样策略的诊断率和并发症的差异。注意避免选择以下部位作活检:(1)纤维化病变最严重的部位(诊断价值有限);(2)距离胸膜 $<1$  cm 的病灶(气胸风险大);(3)靠近肺门的内中 2/3 处(有伴行、软骨保护不全的中等大小血管,活检易致大出血且不能获得细支气管和肺组织);(4)未排除血管瘤的空洞病变;(5)双侧肺同时活检(发生出血或气胸后有致命风险)。

**建议:**对 ILD 行 TBCB 时,结合影像学在同侧肺的不同病变程度区域多点取材以增加诊断的阳性率,不可同时行双侧肺活检。建议有条件单位在 X 线引导下进行 TBCB。

**5. 冷冻探头大小的选择:**目前国内用于 TBCB 的常用冷冻探头直径有 2.4 和 1.9 mm 两种,2.4 mm 探头冷冻效能高于 1.9 mm 探头,为了获得相同大小的标本,使用 1.9 mm 探头可能需要更长的冷冻时间<sup>[25, 28]</sup>。冷冻探头前端有 1 cm 不能弯曲的金属部分,2.4 mm 的探头需要使用更大工作通道的支气管镜,操作角度将进一步受限,对于需要较大操作角度的病变部位取材建议选用 1.9 mm 探头以利于操作。2.4 mm 的冷冻探头相较于 1.9 mm 的探头会难以到达外周的肺组织,尤其是胸膜下的病变。一般情况下,推荐使用较大工作通道的治疗性支气管镜,更大的工作通道有利于出现大出血时的处理,此外,较大的工作通道可以使操作者更容易感知到探头与胸膜接触时细小的阻力<sup>[5]</sup>。

**建议:**选用 1.9 mm 探头更适合在需要操作角度较大的病变部位,而且更容易到达肺外周部位;

建议采用较大工作通道的支气管镜以利于大出血的处理。

**6. 冷冻时间的确定:**TBCB 的冷冻效能与冷冻时间、冷冻探头大小、活检组织性质、局部的温度及分泌物等方面的因素有关<sup>[28-29]</sup>,不同品牌、同一品牌新旧产品(不同代数)的冷冻设备冷冻效果也有差异。

目前报道的临床研究所采用冷冻时间一般为 3~6 s<sup>[4, 17, 23, 30-40]</sup>,均可以获得满意的组织标本,但具体到某种疾病时需要的冷冻时间的长短并没有定论。研究结果<sup>[28-29]</sup>已证实冷冻活检标本的大小与冷冻时间呈显著正相关,且冷冻时间长短与出血的严重程度存在一定的相关性,即冷冻时间越长,活检标本就越大,发生出血以及气胸等并发症的机会亦越多。

最近有研究结果<sup>[41]</sup>显示冷冻气源压力在设备推荐的正常工作压力范围内(40~60 bar),活检标本大小与气体压力呈正相关,低于 50 bar 时冷冻活检效果明显减弱,接近 40 bar 时几乎无法进行冷冻活检。

冷冻时间和冷冻气源气体的压力均影响冷冻活检标本的大小,如果要获得相同大小的标本,不同的气体压力,其所需要的冷冻时间也不一样。在 TBCB 时既要关注冷冻时间的长短,亦要关注冷冻气源气体压力的大小。

**建议:**冷冻时间 1.9 mm 探头从 4 s 开始、2.4 mm 探头从 3 s 开始,如果标本过小则再逐步增加时间以获得满意的标本。TBCB 需同时关注冷冻气源气体压力。

**7. 冷冻活检次数及标本质量:**目前在 ILD 诊断中最理想的肺活检标本大小还没有确定。研究结果表明<sup>[23]</sup>标本大小与诊断率呈正相关,病理学家建议标本大小直径至少在 5 mm 以上,这个大小在显微镜上用 4 倍物镜可以看到整个视野,这样的面积在很多情况下可以明确诊断<sup>[24]</sup>,因此建议冷冻标本大小为直径 $>5$  mm。

尽管在大多数中心通常取 3~5 块活检标本,但诊断所需的活检标本数受标本大小、疾病异质程度和病变分布的影响,因此最佳的活检标本数量难以统一确定<sup>[5]</sup>。通常为了增加诊断的阳性率而进行多次活检,但是并没有关于不同肺组织采样策略的诊断率和并发症的差异的相关研究。我国病理学家建议,TBCB 时取 3~5 块活检标本用于病理检测,多块标本能更好显示 ILD 的病理学特点<sup>[42]</sup>。

**建议:**TBCB 标本直径为 5 mm 以上;获取 3~5 块的组织标本有利于 ILD 的病理分析。

8. 冷冻活检标本的处理:冷冻探头及标本取出后立即放入 37℃或室温生理盐水中解冻,用湿纱布轻柔取下,注意避免暴力剥取组织。取下的标本尽快完成大小测量(分别测量标本长、宽和厚度并记录其大小)。随后立即转移到 10%中性甲醛溶液(用于病理等检查)或培养液中(用于微生物培养)。后续流程如石蜡包埋、HE 染色(建议至少 2 个色阶以及病理学家需要的任何特殊染色,比如 Van Gieson 染色)以及免疫组化等特殊检查。处理 TBCB 标本的两个关键方面:(1)尽量减少组织标本的处理(将标本从探头中取出至石蜡包埋的整个过程)。(2)切片时将组织包埋石蜡块中并调整方向,以获得最大化的组织切片面积,以便 TBCB 获得的组织足够进行免疫组化和分子检测<sup>[5]</sup>。

**建议:**生理盐水解冻轻柔取下标本,避免暴力剥取组织,尽量减少组织标本的处理(将标本从探头中取出至石蜡包埋的整个过程);进行病理切片时调整石蜡块的方向以获得最大化的组织切片面积。

## (二)操作流程

1. 麻醉、建立人工气道。

2. 可弯曲支气管镜到达拟活检部位的支气管。

3. 预置封堵球囊(需要时),并检查球囊在正常工作状态。

4. 冷冻探头经支气管镜工作通道送入至病变区域引流支气管处,缓慢送入病变区域直到感觉有阻力,并通过冷冻探头送入的长度或 X-光下判断探头是否到达胸膜下。如果未能到达胸膜下,更换不同的支气管送入冷冻探头进行尝试。

5. 冷冻探头从胸膜处后撤 1~2 cm,设定冷冻时间,开启冷冻开关,听到冷冻时间到了的提醒音后把支气管镜、冷冻探头及标本作为整体一起拔出,主要靠手腕的力量,应避免过度暴力拽拉。如果阻力太大,应避免暴力强行拉出,这时应复温,分析原因,必要时减少冷冻时间。罕见原因如由于严重纤维化导致冷冻探头无法取出标本。这时应更换部位进行尝试。

6. 拔出支气管镜、探头及标本后,一方面立即处理标本,另一方面更重要的是注意患者的情况如气道出血、血氧、心率/心律等,如有预置球囊,同时注入气体或生理盐水充盈球囊封堵支气管。

7. 标本取下后,支气管镜再次经人工气道快速

进入到活检的叶段支气管,仔细观察出血情况或球囊位置。根据出血情况给予相应处理(见并发症处理)。出血不多或停止后,冷冻探头经其他支气管进入、重复上述步骤再次进行肺活检,活检前根据支气管的位置必要时调整封堵球囊的位置。如果标本质量达不到要求且出血不多,可以经原来的支气管进行再次活检,但需分析标本不佳的原因,如果冷冻时间不够,则要调整冷冻时间。如出血量大或出现气胸,应终止活检。

8. 活检结束后,再次支气管镜检查气道情况,确认没有活动性出血。

9. 术后观察和处理:按照全身麻醉下气道介入诊疗术后常规处理,密切观察是否有气胸、纵隔气肿、皮下气肿发生,如有呼吸困难、低氧等情况,应尽快行胸部 X 线检查。如术中出血较多,术后酌情给予止血药物。出血较多和/或感染高危人群(如免疫力低下人群等),术后可短期给予抗菌药物预防继发感染。

## 四、冷冻活检的并发症及处理

冷冻活检常见的并发症有:出血、气胸/纵隔气肿/皮下气肿、感染、基础病急性加重等,严重者可导致患者死亡。必须高度重视并发症的预防与处理。文献报道各种并发症的发生率有很大的差异,但总的来说,操作并发症发生率及病死率 TBCB 明显少于 SLB。

1. 出血:出血是冷冻活检的最常见并发症<sup>[4, 17, 23, 25, 33, 38, 43-46]</sup>,通常在内镜下容易控制,例如通过使用支气管内阻塞物(如封堵球囊等)和/或使用硬质支气管镜<sup>[14, 17, 23, 27, 44]</sup>。大多数文献均按照 4 个不同等级进行评分:无出血、轻度出血(例如负压吸引即可清除出血,无需其他内镜止血措施)、中度出血(如需要内镜下介入止血:局部注入冰盐水、1:10 000 的冰肾上腺素稀释液或支气管封堵球囊止血)、严重出血(例如引起血流动力学或呼吸功能不稳定、需要血管介入或其他外科手术、输血或入住重症监护病房)<sup>[47]</sup>。在一项纳入 12 项研究的 Meta 分析中,383 例患者中有 65 例(16.9%)观察到冷冻活检术后出现中度出血,发生中度出血的总概率为 0.12(95% CI 为 0.02~0.25)<sup>[14]</sup>。TBCB 时可弯曲支气管镜和冷冻探头需要整体移出体外(因为活检标本太大不能直接通过支气管镜工作通道取出),取出标本后无法马上直接观察支气管腔内情况,如果发生严重出血,在没有预先建立人工通道的情况下再次进入气道将变得非常困难,因此强烈

推荐全身麻醉下使用硬质支气管镜或气管插管建立人工气道<sup>[48]</sup>。预防性地在支气管中放置封堵球囊导管或支气管内阻塞物,并且在TBCB之后立即充胀球囊阻止血液进入中央气道及健侧支气管。硬质支气管镜至少应插入至拟活检侧主支气管,以便于一旦发生严重出血时可以及时堵塞支气管进行止血。最近的研究<sup>[19]</sup>强调了在不采取这些预防措施的情况下可能出现危及生命的并发症。

出血量大时除上述的内镜下止血外,需同时静脉注射垂体后叶素或其他止血药物等,具体可参阅“支气管镜诊疗操作相关大出血的预防和救治专家共识”<sup>[49]</sup>,需要做好支气管动脉栓塞或外科手术止血的应急预案。

**建议:**强烈推荐经气管插管或硬质支气管镜下进行TBCB,并备好或预防性地放置封堵球囊等支气管内阻塞物,硬质支气管镜至少应插入至拟活检侧的主支气管。

2. 气胸、纵隔气肿和皮下气肿:气胸是TBCB另一常见的并发症,发生率从0%到接近30%不等<sup>[4, 14, 23, 32-33, 38-40, 43, 50]</sup>。在一个纳入15项研究包含有994例患者的Meta分析结果显示,气胸的发生率为10%<sup>[14]</sup>,而另一项纳入13项研究的Meta分析也得出了同样的结果,术后气胸发生率为9.5%(95%CI为5.9%~14.9%)<sup>[50]</sup>。当组织病理学表现为UIP、HRCT表现为网状纤维化结构以及在靠近胸膜的地方行活检是气胸发生的危险因素<sup>[14, 23]</sup>。

每次活检后,应密切观察患者的生命体征,如发现血氧下降、心率加快需注意气胸、纵隔气肿的可能,同时还应注意有无皮下气肿体征。一旦发生气胸、纵隔气肿和皮下气肿等,即按照相应的规范处理。

3. 感染:规范操作,术中注意出血,术后密切观察患者体温、症状及体征、实验室检查,必要时进行影像学检查。术后一过性发热,无需治疗可自行退热。若发热时间超过24h,咳嗽、咳痰、呼吸困难等症状加重或外周血白细胞总数明显升高者,应做病原学检测,并给予抗菌药物治疗,特别术中出血较多、机体免疫力低等感染风险高的患者,应给予积极抗感染治疗。

4. 基础病急性加重:极少数病例TBCB术后出现基础病急性加重<sup>[14, 51]</sup>,其发生可能与气胸、严重出血以及后续的正压通气等因素相关。文献提示HRCT扫描中最近出现的斑片状毛玻璃样区、肺功能恶化明显、过去1个月内出现进行性的呼吸困

难、高炎症因子水平和/或更特异性的标记物(如KL-6)可能是急性加重高风险的预测因子<sup>[52-53]</sup>。

5. 其他:文献报道<sup>[5]</sup>TBCB后有发生急性心肌梗死、肺水肿、肺栓塞等并发症的风险。

## 五、开展TBCB的条件

目前国家尚未对TBCB进行手术等级的分类,基于TBCB开展的难度以及风险,建议将TBCB纳入四级呼吸内镜诊疗技术进行管理。开展TBCB的呼吸专科医师应该具备熟练掌握各种诊断性和治疗性支气管镜的操作技术,包括经支气管肺活检时及活检后大咯血、张力性气胸的处理。出于安全的考虑,建议拟开展TBCB的操作人员应该接受相关的技术培训合格后,方可开展这一技术操作;同时单位必须具有重症监护病房以及进行急诊胸外科手术和血管介入止血治疗的条件与技术团队。

**执笔成员名单:**李时悦,郭述良,王广发

**参加讨论专家名单**(按姓氏汉语拼音顺序):白冲(海军军医大学附属长海医院);陈正贤(中山大学附属第六医院);陈成水(温州医学院附属第一医院);冯靖(天津医科大学总医院);冯起校(南方医科大学中西医结合医院);郭述良(重庆医科大学附属第一医院);顾莹莹(广州医科大学附属第一医院);侯刚(中国医科大学附属第一医院);黄江(四川省医学科学院四川省人民医院);黄海东(海军军医大学附属长海医院);金发光(空军军医大学唐都医院);柯明耀(厦门市第二医院);吕莉萍(安徽省胸科医院);李强(同济大学上海东方医院);李时悦(广州医科大学附属第一医院,广州呼吸健康研究院);廖槐(中山大学附属第一医院);刘春芳(大连市中心医院);罗凤鸣(四川大学华西医院);马芸(河南省人民医院);孙加源(上海交大附属胸科医院);涂智彦(中国医药大学附设医院,台湾);王广发(北京大学第一医院);王洪武(北京煤炭总医院);王昌惠(上海市第十人民医院);王臻(首都医科大学附属北京朝阳医院);Wolfgang Hohenforst-Schmidt (“Hof” Clinics, University of Erlangen, Hof, Germany);吴友茹(四川省绵阳市中心医院);谢宝松(福建省立医院);徐平(北京大学深圳医院);徐浩(浙江大学附属第二医院);邢西迁(昆明市延安医院);杨礼腾(深圳市罗湖区人民医院);杨华平(中南大学湘雅医院);易祥华(同济大学附属同济医院);叶贤伟(贵州省人民医院);张杰(首都医科大学附属北京天坛医院);周红梅(广东医科大学附属中山医院);周永(西安市胸科医院);张晓菊(河南省人民医院);赵建平(华中科技大学同济医学院附属同济医院)

**工作秘书:**陈小波(广州医科大学附属第一医院,广州呼吸健康研究院);江瑾玥(重庆医科大学附属第一医院)

**利益冲突** 本共识所有专家无相关利益冲突声明



## 参 考 文 献

- [1] 李时悦, 陈小波. 呼吸系统冷冻活检的几个关键问题[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(6): 401-403. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.06.001.
- [2] 陈小波, 张萍, 李时悦, 等. 呼吸系统疾病冷冻活检的临床应用研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(10): 796-800. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2018.10.016.
- [3] Hetzel J, Hetzel M, Hasel C, et al. Old meets modern: the use of traditional cryoprobes in the age of molecular biology[J]. *Respiration*, 2008, 76(2): 193-197. DOI: 10.1159/000135934.
- [4] Babiak A, Hetzel J, Krishna G, et al. Transbronchial cryobiopsy: a new tool for lung biopsies[J]. *Respiration*, 2009, 78(2): 203-208. DOI: 10.1159/000203987.
- [5] Hetzel J, Maldonado F, Ravaglia C, et al. Transbronchial cryobiopsies for the diagnosis of diffuse parenchymal lung diseases: expert statement from the cryobiopsy working group on safety and utility and a call for standardization of the procedure[J]. *Respiration*, 2018, 95(3): 188-200. DOI: 10.1159/000484055.
- [6] Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198(5): e44-e68. DOI: 10.1164/rccm.201807-1255ST.
- [7] 黄江, 夏前明, 都刚, 等. 支气管镜冷冻活检在肺癌诊断中的临床研究[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2010, 3(3): 177-181. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2010.03.006.
- [8] 李一诗, 郭述良, 曹友德. 经支气管冷冻肺活检二例[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(11): 905-907. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.11.020.
- [9] Schreiber G, McCrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence[J]. *Chest*, 2003, 123(1): 115S-128S. DOI: 10.1164/rccm.201807-1255ST.
- [10] Hetzel J, Eberhardt R, Herth FJ, et al. Cryobiopsy increases the diagnostic yield of endobronchial biopsy: a multicentre trial[J]. *Eur Respir J*, 2012, 39(3): 685-690. DOI: 10.1183/09031936.00033011.
- [11] Schumann C, Hetzel J, Babiak AJ, et al. Cryoprobe biopsy increases the diagnostic yield in endobronchial tumor lesions[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 140(2): 417-421. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2009.12.028.
- [12] Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS / ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(6): 788-824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.
- [13] Kaarteenaho R. The current position of surgical lung biopsy in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Respir Res*, 2013, 14: 43. DOI: 10.1186/1465-9921-14-43.
- [14] Ravaglia C, Bonifazi M, Wells AU, et al. Safety and Diagnostic Yield of Transbronchial Lung Cryobiopsy in Diffuse Parenchymal Lung Diseases: A Comparative Study versus Video-Assisted Thoracoscopic Lung Biopsy and a Systematic Review of the Literature[J]. *Respiration*, 2016, 91(3): 215-227. DOI: 10.1159/000444089.
- [15] Poletti V, Ravaglia C, Gurioli C, et al. Invasive diagnostic techniques in idiopathic interstitial pneumonias[J]. *Respirology*, 2016, 21(1): 44-50. DOI: 10.1111/resp.12694.
- [16] Schuhmann M, Bostanci K, Bugalho A, et al. Endobronchial ultrasound-guided cryobiopsies in peripheral pulmonary lesions: a feasibility study[J]. *Eur Respir J*, 2014, 43(1): 233-239. DOI: 10.1183/09031936.00011313.
- [17] Yarmus L, Akulian J, Gilbert C, et al. Cryoprobe transbronchial lung biopsy in patients after lung transplantation: a pilot safety study[J]. *Chest*, 2013, 143(3): 621-626. DOI: 10.1378/chest.12-2290.
- [18] 中华医学会呼吸病学分会. «诊断性可弯曲支气管镜应用指南(2008 年版)»[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2008, 31(1): 14-17. DOI: 10.3321/j.issn: 1001-0939.2008.01.007.
- [19] DiBardino DM, Haas AR, Lanfranco AR, et al. High Complication Rate after Introduction of Transbronchial Cryobiopsy into Clinical Practice at an Academic Medical Center[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2017, 14(6): 851-857. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201610-829OC.
- [20] Echevarria-Uraga JJ, Pérez-Izquierdo J, García-Garai N, et al. Usefulness of an angioplasty balloon as selective bronchial blockade device after transbronchial cryobiopsy[J]. *Respirology*, 2016, 21(6): 1094-1099. DOI: 10.1111/resp.12827.
- [21] Lu LY, Chen XB, Ye YS, et al. Impact on hemodynamics and blood gas analysis in patients undergo general anesthesia with tracheal intubation or rigid bronchoscope insertion during transbronchial lung cryobiopsy. The 20th WCBIP-WCBE World Congress, 2018.
- [22] 李一诗, 郭述良, 贾晋伟, 等. 软性支气管镜下经支气管冷冻肺活检六例[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(10): 782-784. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.10.013.
- [23] Casoni GL, Tomasetti S, Cavazza A, et al. Transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of fibrotic interstitial lung diseases[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e86716. DOI: 10.1371/journal.pone.0086716.
- [24] Colby TV, Tomasetti S, Cavazza A, et al. Transbronchial Cryobiopsy in Diffuse Lung Disease: Update for the Pathologist[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2017, 141(7): 891-900. DOI: 10.5858/arpa.2016-0233-RA.
- [25] Poletti V, Hetzel J. Transbronchial cryobiopsy in diffuse parenchymal lung disease: need for procedural standardization[J]. *Respiration*, 2015, 90(4): 275-278. DOI: 10.1159/000439313.
- [26] Ravaglia C, Wells AU, Tomasetti S, et al. Transbronchial Lung Cryobiopsy in Diffuse Parenchymal Lung Disease: Comparison between Biopsy from 1 Segment and Biopsy from 2 Segments -Diagnostic Yield and Complications[J]. *Respiration*, 2017, 93(4): 285-292. DOI: 10.1159/000456671.
- [27] Tomic R, Cortes-Puentes GA, Murugan P, et al. Acute Exacerbation of Interstitial Lung Disease After Cryobiopsy[J]. *J Bronchology Interv Pulmonol*, 2017, 24(4): 319-322. DOI: 10.1097/LBR.0000000000000369.
- [28] Franke KJ, Syrach M, Nilius G, et al. Experimental study on biopsy sampling using new flexible cryoprobes: influence of activation time, probe size, tissue consistency, and contact pressure of the probe on the size of the biopsy specimen[J]. *Lung*, 2009, 187(4): 253-259. DOI: 10.1007/s00408-009-9156-4.
- [29] Ing M, Oliver RA, Oliver BG, et al. Evaluation of Transbronchial Lung Cryobiopsy Size and Freezing Time: A Prognostic Animal Study[J]. *Respiration*, 2016, 92(1): 34-39. DOI: 10.1159/000447329.
- [30] Pajares V, Torrego A, Puzo C, et al. Transbronchial lung biopsy using cryoprobes[J]. *Arch Bronconeumol*, 2010, 46(3): 111-115. DOI: 10.1016/j.arbres.2009.09.012.
- [31] Griff S, Ammenwerth W, Schönfeld N, et al. Morphometrical analysis of transbronchial cryobiopsies[J]. *Diagn Pathol*, 2011,

- 6: 53. DOI: 10.1186/1746-1596-6-53.
- [32] Kropski JA, Pritchett JM, Mason WR, et al. Bronchoscopic cryobiopsy for the diagnosis of diffuse parenchymal lung disease[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e78674. DOI: 10.1371/journal.pone.0078674.
- [33] Fruchter O, Fridel L, Rosengarten D, et al. Transbronchial cryo-biopsy in lung transplantation patients: first report[J]. *Respirology*, 2013, 18(4): 669-673. DOI: 10.1111/resp.12037.
- [34] Fruchter O, Fridel L, Rosengarten D, et al. Transbronchial cryobiopsy in immunocompromised patients with pulmonary infiltrates: a pilot study[J]. *Lung*, 2013, 191(6): 619-624. DOI: 10.1007/s00408-013-9507-z.
- [35] Fruchter O, Fridel L, El Raouf BA, et al. Histological diagnosis of interstitial lung diseases by cryo-transbronchial biopsy[J]. *Respirology*, 2014, 19(5): 683-688. DOI: 10.1111/resp.12296.
- [36] Pajares V, Puzo C, Castillo D, et al. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: a randomized trial[J]. *Respirology*, 2014, 19(6): 900-906. DOI: 10.1111/resp.12322.
- [37] Griff S, Schönfeld N, Ammenwerth W, et al. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in non-neoplastic lung disease: a retrospective case series[J]. *BMC Pulm Med*, 2014, 14: 171. DOI: 10.1186/1471-2466-14-171.
- [38] Gershman E, Fruchter O, Benjamin F, et al. Safety of Cryo-Transbronchial Biopsy in Diffuse Lung Diseases: Analysis of Three Hundred Cases[J]. *Respiration*, 2015, 90(1): 40-46. DOI: 10.1159/000381921.
- [39] Hagmeyer L, Theegarten D, Wohlschläger J, et al. The role of transbronchial cryobiopsy and surgical lung biopsy in the diagnostic algorithm of interstitial lung disease[J]. *Clin Respir J*, 2016, 10(5): 589-595. DOI: 10.1111/crj.12261.
- [40] Hernández-González F, Lucena CM, Ramírez J, et al. Cryobiopsy in the diagnosis of diffuse interstitial lung disease: yield and cost-effectiveness analysis[J]. *Arch Bronconeumol*, 2015, 51(6): 261-267. DOI: 10.1016/j.arbres.2014.09.009.
- [41] Chen XB, Xiao WQ, Yao Y, et al. Evaluation of transbronchial lung cryobiopsy size and freezing gas pressure: an animal study. The 7th Asian-Pacific Congress on Bronchology and Interventional Pulmonology, 2017.
- [42] 中国医师协会呼吸医师分会呼吸病理工作委员会. 普通型间质性肺炎病理诊断中国专家共识(草案)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(3): 186-190. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.03.008.
- [43] Sharp C, McCabe M, Adamali H, et al. Use of transbronchial cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung disease-a systematic review and cost analysis[J]. *QJM*, 2017, 110(4): 207-214. DOI: 10.1093/qjmed/hcw142.
- [44] Echevarria-Uraga JJ, Pérez-Izquierdo J, García-Garai N, et al. Usefulness of an angioplasty balloon as selective bronchial blockade device after transbronchial cryobiopsy[J]. *Respirology*, 2016, 21(6): 1094-1099. DOI: 10.1111/resp.12827.
- [45] Hagmeyer L, Theegarten D, Tremel M, et al. Validation of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease -interim analysis of a prospective trial and critical review of the literature[J]. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 2016, 33(1): 2-9.
- [46] Linhas R, Marçôa R, Oliveira A, et al. Transbronchial lung cryobiopsy: Associated complications[J]. *Rev Port Pneumol* (2006), 2017, 23(6): 331-337. DOI: 10.1016/j.rppnen.2017.07.001.
- [47] Ernst A, Eberhardt R, Wahidi M, et al. Effect of routine clopidogrel use on bleeding complications after transbronchial biopsy in humans[J]. *Chest*, 2006, 129(3): 734-737. DOI: 10.1378/chest.129.3.734.
- [48] Lentz RJ, Argento AC, Colby TV, et al. Transbronchial cryobiopsy for diffuse parenchymal lung disease: a state-of-the-art review of procedural techniques, current evidence, and future challenges[J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(7): 2186-2203. DOI: 10.21037/jtd.2017.06.96.
- [49] 中华医学会呼吸病学分会. 支气管镜诊疗操作相关大出血的预防和救治专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(8): 588-591. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.08.007.
- [50] Iftikhar IH, Alghothani L, Sardi A, et al. Transbronchial lung cryobiopsy and video-assisted thoracoscopic lung biopsy in the diagnosis of diffuse parenchymal lung disease. A meta-analysis of diagnostic test accuracy[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2017, 14(7): 1197-1211. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201701-086SR.
- [51] 李一诗, 郭述良, 易祥华, 等. 经支气管冷冻肺活检对弥漫性肺疾病病因诊断的有效性和安全性[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(46): 3617-3623. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.46.004.
- [52] Qiu M, Chen Y, Ye Q. Risk factors for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Respir J*, 2018, 12(3): 1084-1092. DOI: 10.1111/crj.12631.
- [53] Fujimoto K, Taniguchi H, Johkoh T, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: high-resolution CT scores predict mortality[J]. *Eur Radiol*, 2012, 22(1): 83-92. DOI: 10.1007/s00330-011-2211-6.

(收稿日期:2019-02-13)

(本文编辑:吕小东)