

经支气管冷冻肺活检操作技术规范



中国医师协会呼吸医师分会介入呼吸病学工作委员会；西南呼吸介入联盟

经支气管冷冻肺活检(transbronchial cryobiopsy, TBCB)是将冷冻探头经支气管伸入到远端小支气管,利用冷冻探头在冷冻过程中的黏附性将探头周围的组织撕裂,获得远端细支气管与肺组织标本的一项技术。TBCB具有创伤小、标本大且质量高、并发症少、费用比外科肺活检(surgical lung biopsy, SLB)显著降低等优点,主要适用于弥漫性实质性肺疾病(diffuse parenchymal lung diseases, DPLD)的病因诊断^[1-2],也可用于肺外周局部病变的活检。自2009年以来该技术在欧洲迅速传播和应用^[1],国内自2015年以来也有单位陆续开展^[3-5],但TBCB的技术操作还未标准化和规范化。关于手术方式、活检部位、活检标本数量、冷冻探头类型、冷冻时间、标本处理等问题国内外尚存在一些争议,为确保TBCB的有效性和安全性,亟需对TBCB操作流程进行规范。为此,中国医师协会呼吸医师分会介入呼吸病学工作委员会、西南呼吸介入联盟召集国内先期开展TBCB、有丰富TBCB经验的专家就其操作流程进行了认真讨论,结合国内外文献和国内实施TBCB的经验形成了TBCB操作技术规范,以帮助推动目前国内DPLD病因由临床-放射影像学(clinico-radiologic, CR)经验诊断模式向临床-放射影像学-病理学(clinico-radiologic-pathologic, CRP)精准诊断模式的转型,提升DPLD的病因诊断率,进一步提高我国TBCB技术实施的有效性、安全性和规范性,确保其诊断效能。

1 适应证和禁忌证

1.1 适应证

1.1.1 弥漫性实质性肺疾病 DPLD是TBCB的主要适应证。DPLD是一组主要累及肺间质和肺泡腔,导致肺泡-毛细血管功能单位丧失的弥漫性肺疾病,在影像学上表现为广泛、多发性病变。其病

因复杂,诊断困难。SLB是诊断大部分DPLD病因的金标准,但因手术创伤大、费用高、受心肺功能限制等因素,临床实际应用受限;而传统的经支气管钳夹活检(transbronchial forceps biopsy, TBFB)和经皮肺穿刺活检因获取的组织标本小,不能充分代表病变的异质性,质量较差,难以满足部分病理诊断的需要^[1-2,6]。目前全球已经有1 000余例DPLD患者进行了TBCB,大量研究表明TBCB在DPLD的病因诊断率达到80%以上,且严重并发症发生率低,被认为是有希望替代或大部分替代SLB诊断DPLD病因的微创检查方法^[5,7-8]。对于综合高分辨率CT(high-resolution computed tomography, HRCT)、临床病史和常规检查方法(如痰液检查、血液检查、常规支气管镜等)仍不能明确病因的DPLD患者,建议行TBCB确诊,少数TBCB仍然不能确诊者,行SLB。

1.1.2 肺外周局部病变 肺外周局部病变的病因诊断也是经常困扰临床医生的问题。近几年随着超细支气管镜、超声支气管镜、导航设备等技术不断发展,肺外周结节的病因诊断率明显提高。另外有研究显示,对于肺癌等肺外周实性结节,TBCB较TBFB在病因诊断率上并无显著性差异或提升幅度非常有限^[7,9],原因可能与肿瘤等实性结节较均质,易于通过细胞学或小样本组织学检测即获得诊断,因此对肺外周局部病灶,建议在径向超声探头和/或C形臂X光机(简称C形臂)等可视化设备引导下先行TBFB等常规支气管镜检查,当结果为阴性时再考虑行TBCB。TBCB可以获取比TBFB体积更大、质量更高的组织标本^[9],用于进一步的分子病理学检查有优势。

有关TBCB对肺外周局部病变病因诊断的价值,还需进一步研究,可以考虑TBCB,但目前不推荐为首选。

1.1.3 肺移植后排斥反应的监测 肺移植患者易发生闭塞性细支气管炎综合征(bronchiolitis obliterans syndrome, BOS),BOS的发生率与病死率呈正相关^[10-11]。急性细胞排斥反应和淋巴细胞性细支气管炎是发展为BOS的主要危险因素,目前尚无有效治疗

DOI: 10.7507/1671-6205.201901059

基金项目:国家“十三五”科技重大专项(2018ZX10302302003);重庆市科委社会事业与民生保障科技创新专项(cstc2017shmsA130044);重庆市卫计委首批重庆市中青年医学高端人才工作室项目(编号渝卫人[2018]2号)
通信作者:郭述良, Email: guosl999@sina.com



BOS的方法,因此及时监测、早期发现和早期治疗急性细胞排斥反应是降低肺移植患者病死率的重要途径。以前使用标准活检钳进行TBFB是评估肺移植后排斥反应的主要方法^[12],目前已有研究证明TBCB能够提供更大、更高质量的组织标本,可以安全替代常规的TBFB来监测肺移植后排斥反应的情况^[10,12]。

1.2 禁忌证

1.2.1 绝对禁忌证 (1)存在常规支气管镜检查禁忌证者;(2)不能纠正的出凝血功能障碍、血流动力学不稳定、严重呼吸衰竭患者(经给氧或机械通气情况下动脉血氧分压仍然 <60 mm Hg);(3)已经通过HRCT等明确诊断的特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)。

1.2.2 相对禁忌证^[13] (1)未控制的肺动脉高压或高血压;(2)肺功能极差:肺一氧化碳弥散能力 $<35\%$ 或用力肺活量 $<50\%$;(3)拟活检的局限性病变靠近中大血管、空洞或肺大疱;(4)存在硬质支气管镜(简称硬镜)或气管插管禁忌证者。有报道此类患者可在喉罩下开展TBCB^[14],但存在较大的安全隐患,包括对出血风险控制弱,可能冻住声带,以及导致声带损伤和窒息等。

2 操作步骤、方法与技术要点

2.1 术前准备

2.1.1 术前检查与沟通 患者完善胸部HRCT、肺功能等检查,疑有肺动脉高压者完善经胸超声心动图肺动脉压力测定。术前与患者及家属充分沟通,其余同常规支气管镜检查。

2.1.2 仪器设备、物品及药品 冷冻治疗仪、灭菌(低温等离子等)冷冻探头、硬镜设备或气管插管设备、封堵用止血球囊(取石球囊或扩张球囊)、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、标本大小测量工具等),其余同常规支气管镜检查。有条件的单位建议尽量在C形臂、径向超声探头等可视化设备引导下实施TBCB,便于精准定位,减少气胸和出血等并发症的发生^[13,15-16],导航设备更有利于肺外周病灶的快速定位。

2.1.3 术前多学科讨论 术前建议由临床医师、放射科医师、麻醉医师和病理科专家进行多学科讨论,共同制定手术方案(如确定取材部位等)和风险控制预案等。

2.2 操作步骤

2.2.1 麻醉 TBCB手术建议在全身麻醉下进行,

若技术熟练也可使用静脉麻醉操作,但不建议在局部麻醉下进行。

2.2.2 建立人工气道 强烈建议使用硬镜鞘管或气管插管作为工作通道,以利于可弯曲支气管镜(简称可弯曲镜)和冷冻探头进出,并保护声带及控制出血,优先选择硬镜鞘管。目前也有采用喉罩等进行TBCB的报道^[17],但可能会显著增加冻住声带(导致窒息、声带损伤)、出血控制能力下降等风险,不作推荐。

(1)插入硬镜鞘管:同常规硬镜插入方法。硬镜鞘管前端斜面贴紧膜部或一侧气管壁,以免可弯曲镜进出时受损。硬镜鞘管连接高频喷射呼吸机及麻醉机通气,通气参数设置及注意事项同常规硬镜操作。

(2)气管插管:同常规气管插管方法。可在全身麻醉或深度静脉麻醉下进行,考虑到可弯曲镜进出方便及预置止血球囊的需要,建议选择内径7.5~8.0 mm的气管导管。通气参数设置及注意事项同常规气管插管下支气管镜操作。

2.2.3 预置或备用止血球囊 硬镜下TBCB不需常规预置止血球囊而仅需备用止血球囊。气管插管下TBCB建议常规预置止血球囊以更好防控出血。气管插管下预置球囊方法如下:可弯曲镜经鼻进入,从气管导管旁通过声门进入气管,排空气管导管的气囊,通过气管进入目标叶段支气管,经可弯曲镜工作通道置入球囊导丝至拟活检目标叶段支气管内,留置导丝后退出可弯曲镜。可弯曲镜经气管导管进入气道,助手将止血球囊经已放置的导丝引导送至拟活检目标叶段支气管开口,可弯曲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^[4]。重新充盈气管导管气囊、鼻孔处胶布粘贴、助手协助等方法固定止血球囊防止移位和滑出。

2.2.4 TBCB操作 (1)确定活检部位:对于弥漫性病变,选择离胸膜下1~2 cm附近活动性(渗出性)病灶最多、最集中部位进行活检,建议在同一肺叶不同肺段或同侧肺病灶密集的不同肺叶活检以提高诊断率^[18],同时在病灶-相对正常组织交界面和同侧肺病灶最少或“正常”部位作活检,以作对比。注意避免选择以下部位作活检:①纤维化病变密集处(诊断价值有限,且蜂窝样病灶活检易发生气胸);②胸膜下1 cm以内病灶(活检撕裂胸膜发生气胸的风险显著增加^[19]);③中央气道(不能获得细支气管和肺组织);④中间部位支气管(有

伴行软骨保护不全的中等大小的血管,活检易致大出血);⑤空洞部位(有潜在的动脉瘤,可能导致大出血);⑥可弯曲镜下观察病灶所在叶段支气管粘膜肿胀明显、触之易出血,冷冻探头经过或对远端炎症明显的支气管活检时易引起较大出血;⑦双侧肺同时活检(发生出血或气胸后有致命风险)。

(2)插入可弯曲镜:经硬镜鞘管或气管导管插入可弯曲镜,将其前端置于拟活检段支气管开口。对于局限性病灶,须采用径向超声、C形臂、导航等可视化设备引导,确认病灶所在的目标段支气管。

(3)选择冷冻探头,并测试冷冻效果:外径2.4 mm和1.9 mm的冷冻探头都可以用于TBCB^[1,19-21],但2.4 mm探头的冷冻效能高于1.9 mm探头,为了获得相同大小的标本,使用1.9 mm的探头可能需要更长的冷冻时间^[2,13]。若目标支气管过小过细,或病灶位于上叶尖段角度过大,2.4 mm冷冻探头可能无法进入目标支气管远端,在此情况下可以更换为1.9 mm的冷冻探头。国外有报道使用更小的1.1 mm的冷冻探头进行TBCB的动物实验^[22-23],但有待更多研究进一步确定其诊断效能。选择冷冻探头后,连接冷冻治疗仪,在水浴中测试探头的冷冻效果。

(4)插入冷冻探头到拟活检部位:对弥漫性病灶,可以对拟TBCB部位作盲检,C形臂可以帮助确认冷冻探头前端至胸膜的距离,降低气胸发生率。对局限性病灶,先采用径向超声、C形臂、导航等可视化设备精准找到病灶,然后沿着相同的路径等距离送入冷冻探头实施TBCB。在C形臂引导和监视下可以使冷冻探头更精准到达拟活检部位,实施精准活检,建议积极采用。

固定可弯曲镜前端在拟活检的目标段支气管开口,将冷冻探头经可弯曲镜工作通道置入拟活检段支气管内。气管插管下预置有止血球囊时,冷冻探头从排空的止血球囊旁边进入拟活检段支气管。对弥漫性病灶盲检时,向前推送冷冻探头直至遇到阻力不能再进入(表明冷冻探头前端已到达脏层胸膜,“回撤-再送入”来回几次确认)。回撤冷冻探头1~2 cm,准备TBCB活检。注意向前推送冷冻探头时动作轻柔,以免探头用力过度时刺破胸膜发生气胸,特别是采用较尖细的外径1.9 mm的冷冻探头时。有时拟活检的目标段支气管过小过细,冷冻探头难于深入,在此情况下可以尝试先经可弯曲镜工作通道推注少量空气或生理盐水扩张拟活检的支气管,待管径扩大后再送入冷冻探头,

或更换活检部位,或更换更小的冷冻探头。对于局限性病灶,若必须经过的段支气管肿胀明显,可以先将1 ml的1:10 000的冰肾上腺素稀释液注入到拟活检段支气管,待其肿胀减轻后再送入冷冻探头活检。若是弥漫性病变,建议选择其他段支气管,避免因气道慢性炎症导致出血风险增加。

(5)冻取组织:冷冻探头插入到拟活检部位后,将二氧化碳冷冻气源工作压力调整到50~60 bar,踏下开关,冷冻数秒后立即将冷冻探头与可弯曲镜一起移出,取下探头上的组织标本送检。冷冻时间上,建议外径2.4 mm探头3~6 s,1.9 mm探头6~7 s^[1-6,8-9,13-21]。注意防止过度暴力拽拉,若探头被冻住无法拔出,应复温解冻后重新调整时间冻取,防止支气管和血管被暴力性拉断。

冻取组织大小与冷冻时间、冷冻探头大小、探头新旧程度、气源压力、组织性质(如含水量、韧度)等多种因素有关。气源压力越高,冷冻时间相对越短。从冷冻效果和安全性考虑,建议2.4 mm探头从3 s、1.9 mm探头从6 s开始试冻取,根据试冻取样本大小调整冷冻时间,以获取满意大小的组织标本^[13,24]。TBCB活检标本直径宜≥5 mm,病理学家认为TBCB标本≥5 mm可在大多数情况下满足病理诊断的需求^[25]。

(6)冻取组织的保存:参见“标本的保存、处理与送检”。

(7)出血及气胸的观察与处理:若在气管插管下进行TBCB,冷冻探头自活检叶段支气管移出后,助手立即按预测试的气量注气充盈球囊封堵止血。取下标本以后,可弯曲镜再次经气管导管快速进入到活检叶段支气管,仔细观察球囊在位及出血情况,观察1 min左右,若无血液从球囊与支气管间隙溢出,在可弯曲镜监视下缓慢放空球囊,边放空边观察出血情况,有继续出血则将球囊再充盈封堵,直至出血完全停止。若无出血或出血停止,则可放空球囊。同时助手仔细检查是否有气胸、纵隔气肿、皮下气肿发生,若在C形臂监视下实施TBCB,可直接在C形臂下观察是否有气胸发生。若无气胸、出血或出血停止,可实施新一次的活检。若在硬镜下TBCB,取下标本以后,可弯曲镜迅速再次经硬镜鞘管进入到活检叶段支气管,仔细观察出血情况。若有出血或气胸发生,参见本文第三部分“常见并发症的处理”予以处置,出血停止或气胸处理完毕后再行新一次的活检。

(8)再次冷冻活检:冷冻探头再次进入拟活检部位行更多次活检。在气管插管下TBCB时,若需



在新的叶段支气管活检,需要先将止血球囊放置到新的拟活检的目标段支气管内。从原叶段支气管退出球囊后,可以在止血球囊内重新置入导丝,活检钳经可弯曲镜工作通道进入并钳住导丝,引导球囊进入新的拟活检叶段支气管,重复前述活检过程。硬镜下 TBCB,无需预置和调整止血球囊,可弯曲镜和冷冻探头可以直接进入新的目标段支气管行新一次的活检。

需要做多少次活检、取多少块标本与标本大小、疾病种类和组织标本的用途及发生并发症的风险有关,最佳的活检标本数量没有统一规定。国内外大多数介入中心选择取 3~5 块标本以满足病理学、病原学检查等需要。如果具备快速现场评价 (rapid on-site evaluation, ROSE) 条件,建议尽量做 ROSE,有助于评判所取标本质量,帮助肿瘤、结核、真菌等疾病的快速判断,减少冻取标本的数量,缩短操作时间,降低气胸、出血及麻醉的风险^[26-27]; ROSE 对于间质性肺疾病的评估和诊断价值有待进一步研究。

(9) 结束手术: TBCB 结束,可弯曲镜观察已无出血,患者生命体征平稳,拔除硬镜鞘管,在气管插管或喉罩通气下,将患者送入麻醉复苏室或重症监护室观察。

2.2.5 术后观察和处理 术后密切观察是否有气胸、纵隔气肿、皮下气肿发生,至少术后 2 h 内完成胸部 X 线检查^[28],注意警惕迟发性气胸(有观察到少数患者可在术后 72 h 内发生气胸),并及时处置。

术后酌情给予止血、祛痰药物预防出血和小气道痰液及血凝块堵塞。对于感染高危人群(如免疫力低下人群),术后可短期给予抗菌药物预防继发感染。

2.2.6 标本保存、处理与送检 冻取的标本随冷冻探头立即放入 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。取下的标本需在 1 min 内完成大小测量(用直尺分别测标本长、宽和厚度并记录其大小),随后立即转移到 10% 中性甲醛液(用于病理等检查)或生理盐水中(用于微生物培养)。若需作电镜检查,需要将标本切成 1 mm³ 大小的组织块置于 2.5% 戊二醛中 4℃ 固定 2 h。甲醛固定的标本在 6 h 内送至病理科进行石蜡包埋、连续切片后在光学显微镜下观察,常规进行苏木精-伊红染色,由病理专家根据光镜观察结果决定是否进行特殊染色或免疫组织化学或送电镜进一步检查;完成初步检查后,剩下的标本应保留在石蜡块中,以供进一步检查,如特殊染

色、分子病理检查等。放入生理盐水中的标本在 2 h 内送至检验科进行细菌和真菌等微生物培养^[5,13]。

2.2.7 获取诊断 尽管 TBCB 标本较大,有利于获得病理或病原学诊断,但对于间质性肺疾病,主张采用 CRP 精准诊断模式获取诊断。

TBCB 的操作规范和技术要点小结: TBCB 需在全麻或深度静脉麻醉下进行;建议插入硬镜鞘管或气管插管建立人工通道;选择距胸膜下 1~2 cm 病灶集中处(弥漫性病灶)或在径向超声、C 形臂、导航等可视设备引导下精准定位活检;外径 2.4 mm 冷冻探头每次冷冻时间 3~6 s、外径 1.9 mm 冷冻探头每次冷冻时间 6~7 s;标本直径≥5 mm、获取标本数目 3~5 块;解冻后尽快处理标本并送检、经 CRP 精准诊断模式获取诊断。

3 常见并发症的处理

与 TBCB 直接相关的并发症包括出血、气胸、纵隔气肿、皮下气肿、术后感染、病情急性加重等。间接并发症还有与支气管镜操作、麻醉、机械通气相关的并发症。总体而言, TBCB 的并发症发生率显著低于 SLB^[29]。气胸与 TBFB 发生率无明显差异^[7,30];出血风险与 TBFB 相比在不同文献报道中不尽一致,有文献报道二者无显著差异^[7,30],也有文献报道 TBCB 轻中度出血发生率显著高于 TBFB^[8,15,31],从安全角度考虑,仍应高度重视出血风险并积极处置。这里重点介绍与 TBCB 直接相关的主要并发症及其处理。

3.1 出血的处理

出血是 TBCB 最常见的并发症(出血量的界定参考文献^[32])。TBCB 总体出血率约 76.0%,但多以轻度出血为主,轻度出血率约 53.2%,中度出血率 17.7%~22.3%,重度出血率在 0.5%~6%^[5,7-8]。

气管插管下 TBCB 因预置球囊封堵,出血量常常较小,无需特殊止血处理,如排空球囊后仍有反复出血,可重新充盈球囊并经球囊中空导管向封堵远端叶段支气管内注入凝血酶、血凝酶等止血药物加速止血。如因球囊发生移位封堵效果不佳而出现较大出血,可重新调整球囊至合适位置封堵止血,并按下述硬镜下 TBCB 方法止血。

硬镜下 TBCB 处理出血的方法如下:

(1) 保持可弯曲镜持续抽吸,多能有效止血。

(2) 对于经抽吸不能止血或出血量较多者,可经可弯曲镜工作通道镜下局部注入冰生理盐水或 1:10 000 肾上腺素稀释液 1 ml 止血,可单次或多次注入,也可同时静脉推注凝血酶、垂体后叶素等

药物止血。但对于较大出血者,须慎用或不用气道内注入血凝酶或凝血酶等促凝药物,以免形成血凝块导致抽吸和取出困难而发生窒息风险。

(3)极少数经抽吸和应用药物仍然无法止血患者,可经可弯曲镜工作通道置入前述止血球囊至出血叶段支气管封堵止血。也可以在硬镜下填塞止血纱布至出血叶段支气管内止血,但要注意防止止血纱布脱出堵塞其他支气管而致窒息。

(4)尽管需要通过支气管动脉栓塞或外科手术止血的病例极为罕见,但仍应作好支气管动脉栓塞或外科手术止血的应急预案。

3.2 气胸、纵隔气肿和皮下气肿的处理

TBCB 发生气胸、纵隔气肿和皮下气肿的概率在 10% 左右^[33]。每次活检后均应仔细检查颈胸部皮肤是否有捻发感,对比叩诊和听诊双肺,若颈胸部皮肤有捻发感,或活检测呼吸音显著降低甚至消失,应停止继续活检,利用 C 形臂或超声检查以评估气胸、纵隔气肿和皮下气肿的发生,或作诊断性穿刺抽气^[34]。

若为少量气胸、纵隔气肿和皮下气肿且患者无明显呼吸困难,可不需特殊处理,予以吸氧后多可自行吸收。对于肺压缩>30%、有呼吸困难表现或气胸加重的病例,可给予胸腔穿刺抽气或胸腔闭式引流,对于伴有呼吸困难的纵隔气肿和皮下气肿,可作胸骨上窝皮肤切开引流气体,常可在短时间内愈合。

3.3 感染

术后密切观察患者体温及呼吸道症状。术后一过性发热,无需治疗可自行退热。若发热时间超过 24 h,呼吸道咳嗽咳痰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,特别是对肺部原发病变较多、免疫力低、感染风险高的患者,应给予积极抗菌治疗,以防病情加重。

3.4 病情急性加重

有报道极少数病例 TBCB 术后出现急性加重^[5,29]。尽管不能确定一定与 TBCB 术相关,但对所有患者仍应密切观察,及时处置。特别是对于病灶弥漫、病情较重的患者,选择 TBCB 术应严格把握适应证和禁忌证。

执笔专家:

郭述良 重庆医科大学附属第一医院

李 强 同济大学上海东方医院

罗凤鸣 四川大学华西医院

江瑾玥 重庆医科大学附属第一医院

李一诗 重庆医科大学附属第一医院

金星星 重庆医科大学附属第一医院

白林富 重庆医科大学附属第一医院

段 均 重庆医科大学附属第一医院

陈 萍 重庆医科大学附属第一医院

讨论专家(按姓氏汉语拼音顺序):

白 冲 海军军医大学附属长海医院

冯 靖 天津医科大学总医院

郭述良 重庆医科大学附属第一医院

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

罗凤鸣 四川大学华西医院

罗 壮 昆明医科大学第一附属医院

李 强 同济大学上海东方医院

李文慧 中华结核和呼吸杂志

马 芸 河南省人民医院

孙加源 上海交通大学附属胸科医院

王洪武 北京煤炭总医院

王昌惠 上海市第十人民医院

王 臻 首都医科大学北京朝阳医院

Wolfgang Hohenforst-Schmidt “Hof” Clinics

University of ErlangenHofGermany

吴友茹 四川省绵阳市中心医院

谢宝松 福建省立医院

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 首都医科大学北京天坛医院

周红梅 广东医科大学附属中山医院

参考文献

- 1 Babiak A, Hetzel J, Krishna G, *et al.* Tranbronchial cryobiopsy: a new tool for lung biopsies. *Respiration*, 2009, 78(2): 203-208.
- 2 Poletti V, Ravaglia C, Gurioli C, *et al.* Invasive diagnostic techniques in idiopathic interstitial pneumonias. *Respirology*, 2016, 21(1): 44-50.
- 3 李一诗, 郭述良, 曹友德. 经支气管冷冻肺活检二例. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(11): 905-907.
- 4 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. *中华医学杂志*, 2017, 97(10): 782-784.
- 5 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. *中华医学杂志*, 2017, 97(46): 3617-3623.
- 6 Ussavarungsi K, Kern RM, Roden AC, *et al.* Transbronchial cryobiopsy in diffuse parenchymal lung disease: retrospective analysis of 74 cases. *Chest*, 2017, 151(2): 400-408.
- 7 Ganganah O, Guo SL, Chiniah M, *et al.* Efficacy and safety of

- cryobiopsy versus forceps biopsy for interstitial lung diseases and lung tumours: a systematic review and meta-analysis. *Respirology*, 2016, 21(5): 834-841.
- 8 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. *QJM*, 2017, 110(4): 207-214.
- 9 Schuhmann M, Bostanci K, Bugalho A, *et al.* Endobronchial ultrasound-guided cryobiopsies in peripheral pulmonary lesions: a feasibility study. *Eur Respir J*, 2014, 43(1): 233-239.
- 10 Yarmus L, Akulian J, Gilbert C, *et al.* Cryoprobe transbronchial lung biopsy in patients after lung transplantation: a pilot safety study. *Chest*, 2013, 143(3): 621-626.
- 11 牛永胜, 范慧敏, 刘中民. 肺移植后阻塞性细支气管炎综合征的危险因素与发病机制. *国际病理科学与临床杂志*, 2009, 29(2): 135-138.
- 12 Roden AC, Kern RM, Aubry MC, *et al.* Transbronchial cryobiopsies in the evaluation of lung allografts: do the benefits outweigh the risks?. *Arch Pathol Lab Med*, 2016, 140(4): 303-311.
- 13 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. *Respiration*, 2018, 95(3): 188-200.
- 14 Sriprasart T, Aragaki A, Baughman R, *et al.* A single US center experience of transbronchial lung cryobiopsy for diagnosing interstitial lung disease with a 2-scope technique. *J Bronchology Interv Pulmonol*, 2017, 24(2): 131-135.
- 15 DiBardino DM, Haas AR, Lanfranco AR, *et al.* High complication rate after introduction of transbronchial cryobiopsy into clinical practice at an academic medical center. *Ann Am Thorac Soc*, 2017, 14(6): 851-857.
- 16 Echevarria-Uraga JJ, Pérez-Izquierdo J, García-Garai N, *et al.* Usefulness of an angioplasty balloon as selective bronchial blockade device after transbronchial cryobiopsy. *Respirology*, 2016, 21(6): 1094-1099.
- 17 Bango-Álvarez A, Ariza-Prota M, Torres-Rivas H, *et al.* Transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: experience in 106 cases - how to do it. *ERJ Open Res*, 2017, 3(1): pii: 00148-2016.
- 18 Ravaglia C, Wells AU, Tomassetti 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. *Respiration*, 2017, 93(4): 285-292.
- 19 Casoni GL, Tomassetti S, Cavazza A, *et al.* Transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of fibrotic interstitial lung diseases. *PLoS One*, 2014, 9(2): e86716.
- 20 Kropski JA, Pritchett JM, Mason WR, *et al.* Bronchoscopic cryobiopsy for the diagnosis of diffuse parenchymal lung disease. *PLoS One*, 2013, 8(11): e78674.
- 21 Fruchter O, Fridel L, Rosengarten D, *et al.* Transbronchial cryobiopsy in immunocompromised patients with pulmonary infiltrates: a pilot study. *Lung*, 2013, 191(6): 619-624.
- 22 Franke K, Linzenbold W, Nuessler D, *et al.* A new tool for transbronchial cryobiopsies in the lung: an experimental feasibility ex vivo study. *Respiration*, 2016, 91(3): 228-234.
- 23 Yarmus LB, Semaan RW, Arias SA, *et al.* A randomized controlled trial of a novel sheath cryoprobe for bronchoscopic lung biopsy in a porcine model. *Chest*, 2016, 150(2): 329-336.
- 24 Ing M, Oliver RA, Oliver BG, *et al.* Evaluation of transbronchial lung cryobiopsy size and freezing time: a prognostic animal study. *Respiration*, 2016, 92(1): 34-39.
- 25 Colby TV, Tomassetti S, Cavazza A, *et al.* Transbronchial cryobiopsy in diffuse lung disease: update for the pathologist. *Arch Pathol Lab Med*, 2017, 141(7): 891-900.
- 26 Ravaoli S, Bravaccini S, Tumedei MM, *et al.* Easily detectable cytomorphological features to evaluate during ROSE for rapid lung cancer diagnosis: from cytology to histology. *Oncotarget*, 2017, 8(7): 11199-11205.
- 27 Mallya V, Kumar SP, Meganathan P, *et al.* The utility of ROSE (rapid on-site evaluation) in endobronchial ultrasound (EBUS)-guided transbronchial needle aspiration (TBNA): is the picture rosy?. *J Cytol*, 2015, 32(4): 230-233.
- 28 Viglietta L, Inchingolo R, Pavano C, *et al.* Ultrasonography for the diagnosis of pneumothorax after transbronchial lung cryobiopsy in diffuse cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases. *Respiration*, 2017, 94(2): 232-236.
- 29 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. *Respiration*, 2016, 91(3): 215-227.
- 30 Pajares V, Puzo C, Castillo D, *et al.* Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: a randomized trial. *Respirology*, 2014, 19(6): 900-906.
- 31 陈小波, 罗群, 陈榆, 等. 冷冻肺活检对间质性肺疾病诊断有效性及安全性的前瞻性研究. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(6): 467-471.
- 32 Du Rand IA, Blaikley J, Booton R, *et al.* British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: accredited by NICE. *Thorax*, 2013, 68 Suppl 1: i1-i44.
- 33 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. *Ann Am Thorac Soc*, 2017, 14(7): 1197-1211.
- 34 江瑾玥, 郭述良, 李一诗. 经支气管冷冻肺活检技术进展. *中华结核和呼吸杂志*, 2017, 40(8): 619-622.

收稿日期: 2019-01-24

本文编辑: 梁宗国