

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.019

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.019>

经支气管镜冷冻肺活检在间质性肺疾病诊断中的应用价值及安全性的 Meta 分析

尹建升¹, 任寿安²

(1. 山西医科大学第一医院, 太原 030001; 2. 山西医科大学第一医院呼吸与危重症医学科, 太原 030001)

[摘要] **目的:** 系统评价经支气管镜冷冻肺活检在间质性肺疾病病理诊断中的应用价值及安全性。**方法:** 通过计算机检索中国知网、万方数据库、维普数据库、the Cochrane Library、PubMed、Embase, 搜索建库至2020年2月发表的关于比较冷冻肺活检和钳夹活检的临床研究, 根据纳排标准筛选文献, 然后对纳入文献进行质量评价和数据提取。使用用RevMan 5.3软件和Stata 15软件进行Meta分析。**结果:** 共纳入8项研究, 冷冻肺活检组979例, 钳夹活检组963例。Meta分析结果显示: 与钳夹活检相比, 经冷冻肺活检的标本更大(MD=9.94, 95%CI: 8.19~11.70, $P<0.00001$), 诊断率更高(RR=1.54, 95%CI: 1.31~1.82, $P<0.00001$), 出血风险更高(RR=1.52, 95%CI: 1.35~1.72, $P<0.00001$), 中重度出血风险更高(RR=1.84, 95%CI: 1.23~2.76, $P=0.003$), 气胸风险更高(RR=1.99, 95%CI: 1.08~3.65, $P=0.03$); 另外汇总TBCB的诊断率为67%(ES=0.67, 95%CI: 0.59~0.75), 出血发生率为63%(ES=0.63, 95%CI: 0.43~0.82), 中重度出血发生率为13%(ES=0.13, 95%CI: 0.05~0.24), 气胸发生率为6%(ES=0.06, 95%CI: 0.04~0.08)。**结论:** 在对间质性肺疾病进行病理诊断时, 经支气管冷冻肺活检比钳夹活检诊断率高, 同时也伴随着更高的出血和气胸风险, 但是冷冻肺活检并发症总体可控, 是一项相对安全的操作, 值得临床推广。

[关键词] 经支气管镜冷冻肺活检; 钳夹活检; 间质性肺疾病; Meta分析

Meta-analysis of the value and safety of transbronchial cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung disease

YIN Jiansheng¹, REN Shou'an²

(1. The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001; 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, First Hospital Of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Abstract **Objective:** To systematically evaluate the value and safety of transbronchial cryobiopsy in the pathological diagnosis of interstitial lung disease. **Methods:** In the computer search and retrieval of CNKI, Wanfang database, vipser database, the Cochrane Library, PubMed, Embase, we searched for clinical studies on the comparison of transbronchial cryobiopsy and transbronchial forceps biopsy. The search time was from the establishment of the database to February 2020. Screening literature according to inclusion and exclusion criteria, then the quality

收稿日期 (Date of reception): 2020-03-17

通信作者 (Corresponding author): 任寿安, Email: renshouan@163.com

evaluation and data extraction of the included literature were carried out, and Meta-analysis was carried out with RevMan 5.3 software and Stata 15 software. **Results:** A total of 8 studies were included, including 979 cases in the transbronchial cryobiopsy group and 963 cases in the transbronchial forceps biopsy group. Meta-analysis results show that compared with the transbronchial forceps biopsy, specimens undergoing transbronchial cryobiopsy were larger (MD=9.94, 95%CI: 8.19 to 11.70, $P<0.00001$), with a higher diagnostic rate (RR=1.54, 95%CI: 1.31 to 1.82, $P<0.00001$), a higher risk of bleeding (RR=1.52, 95%CI: 1.35, 1.72, $P<0.00001$), a higher risk of moderate to severe bleeding (RR=1.84, 95%CI: 1.23 to 2.76, $P=0.003$), and a higher risk of pneumothorax (RR=1.99, 95%CI: 1.08 to 3.65, $P=0.03$). In addition, the diagnostic rate of TBCB was 67% (ES=0.67, 95%CI: 0.59 to 0.75), the incidence of bleeding was 63% (ES=0.63, 95%CI: 0.43 to 0.82), the incidence of moderate to severe bleeding was 13% (ES=0.13, 95%CI: 0.05 to 0.24), and the incidence of pneumothorax was 6% (ES=0.06, 95%CI: 0.04, 0.08). **Conclusion:** In the pathological diagnosis of interstitial lung disease, the transbronchial cryobiopsy has a higher diagnostic rate than the transbronchial forceps biopsy, and is also associated with higher risks of bleeding and pneumothorax. However, the complications of the transbronchial cryobiopsy are generally controllable, and therefore, the transbronchial cryobiopsy is a relatively safe operation and worthy of clinical promotion.

Keywords transbronchial cryobiopsy; transbronchial forceps biopsy; interstitial lung disease; Meta-analysis

间质性肺疾病(interstitial lung disease, ILD)包含近200种肺部疾病, 明确区分不同类型的ILD是至关重要的。在该领域的指南中规定, 部分患者可以仅基于临床病史资料、影像学资料做出诊断, 但是仍然有很大比例的患者需要结合病理资料协助诊断^[1]。临床中常采用经支气管镜钳夹活检(transbronchial forceps biopsy, TBFB)和外科肺活检(surgical lung biopsy, SLB)来获取肺组织。TBFB操作简单, 安全性较高, 但其诊断率低, 并不能满足ILD病理诊断的需要。SLB是目前指南推荐的活检方法, 它能够对90%以上的ILD做出病理诊断, 被认为是肺组织病理学诊断的“金标准”。然而SLB术后较高的并发症发生率和病死率限制了其在临床中的应用。近些年研究发现, 经支气管镜冷冻肺活检(transbronchial cryobiopsy, TBCB)对ILD诊断率较高, 安全性较好, 被认为在将来有可能替代SLB对不明原因ILD进行肺组织活检。

虽然有越来越多的证据证明冷冻肺活检在间质性肺疾病诊断中极具潜力, 但是证据质量均较低, 各研究汇报的诊断率、并发症发生率差异很大, 还有小部分研究认为TBCB对ILD的诊断价值有限, 这导致冷冻肺活检在间质性肺疾病诊断中的价值难以被评估。在已发表的3篇荟萃分析中, 所纳入的文献以单臂研究为主, 由于缺乏平行对照, 存在着显著的异质性和偏倚风险, 从而导致难以对结果作出准确评价和外推^[2-4]。本文采用Meta分析的方法, 通过将TBCB与临床熟知的

TBFB相对比, 以期为临床实践增添可靠全面的循证医学证据。

1 材料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准: 1)研究对象。根据临床病史资料及影像学资料怀疑为ILD, 需要进一步行肺活检以明确病理诊断; 2)干预措施。试验组为TBCB, 对照组为TBFB; 3)结局指标。至少报道了其中的一项结果: 诊断率、标本大小、出血发生率、气胸发生率; 4)出血程度按照如下定义方式, 否则不纳为结局指标。轻度出血为仅需要负压吸引即可止血; 中度出血为需要额外的止血措施, 如局部喷洒冰生理盐水、肾上腺素、凝血酶或者球囊封堵来进行止血; 重度出血为内镜下无法控制的出血, 需要血管介入止血或进入重症监护。

排除标准: 1)不是比较TBCB与TBFB对ILD诊断的研究; 2)无法从研究中提取到任何一项结局指标; 3)系统评价、文献综述、病例报告、动物研究、评述性文章等无关文献; 4)同批病例重复报道的研究; 5)排除低质量研究。

1.2 检索策略

以“间质性肺疾病”“弥漫性肺疾病”“冷冻肺活检”“钳夹活检”等为中文检索词, 以“Lung Diseases, Interstitial”“Diffuse Parenchymal Lung Diseases”“transbronchial cryobiopsy”“cryobiopsy”

“transbronchial forceps biopsy”等为英文检索词, 检索中国知网、万方数据库、维普数据库、the Cochrane Library、PubMed、Embase, 搜索的时间范围为建库至2020年2月1日。

1.3 文献筛选、数据提取及文献质量评估

由两位研究者独立筛选文献、提取资料后交叉核对, 如遇分歧讨论解决或交由第三方进行判定。具体包括: 纳入研究的基本信息、研究方法、研究对象基线资料、干预措施、质量评价的关键要素、结局指标。队列研究采用NOS量表(Newcastle-Ottawa Scale)评价纳入研究的质量, 6分及以上被定义为高质量研究, 6分以下为低质量研究。随机对照试验采用改良JADAD评分量表评估, 4~7分为高质量研究, 1~3分为低质量研究。

1.4 统计学处理

采用RevMan 5.3软件和Stata 15软件进行Meta分析。计数资料使用相对危险度(relative risk, RR)为效应指标, 计量资料使用均值差(mean deviation, MD)为效应指标, 所有的比较结果均置于95%的置信区间(confidence interval, CI), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。对于单臂计数资料采用效应尺度(effect size, ES)及其95%CI表示。采用Q检验和 I^2 评价纳入研究之间的异质

性, 若Q检验 $P > 0.10$ 且 $I^2 < 50\%$ 时, 表示不具有异质性, 采用固定效应模型进行分析; 反之表示具有异质性。当纳入研究具有异质性时, 先利用亚组研究、敏感性分析寻找异质性来源, 若能够消除异质性, 则仍采用固定效应模型进行分析; 若不能明确异质性来源, 则采用随机效应模型进行分析。

1.5 预设亚组

为了寻找异质性来源, 依据各研究的干预措施和试验设计不同, 预先设置亚组。根据冷冻探头直径的差异设置为1.9 mm组和2.4 mm组。根据试验方法设计不同设置前瞻性研究组和回顾性研究组。

2 结果

2.1 文献检索结果

根据检索策略及手工检索初步获得文献209篇, 剔除重复文献87篇, 通过阅读题目和摘要, 筛选出20篇文献, 阅读全文排除标准不符的文献, 最终纳入8篇文献进行Meta分析。入组的研究中有7项研究为队列研究, 1项研究为随机对照试验, 共纳入TBCB组979例, TFBF组963例。具体流程见图1。

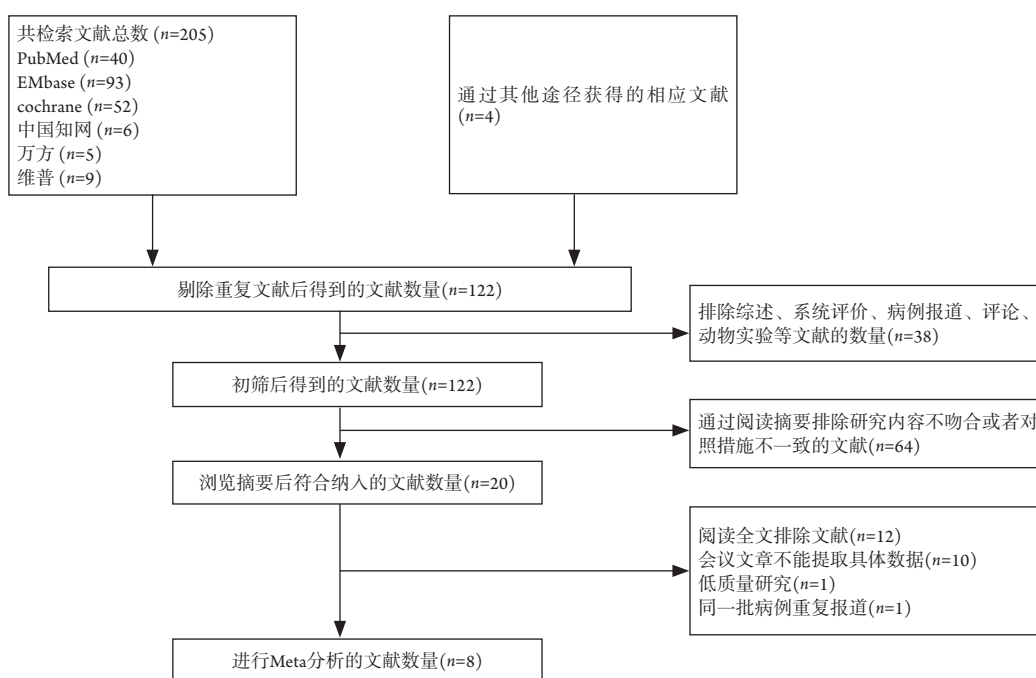


图1 文献筛选流程及结果

Figure 1 Flow-chart of study selection

2.2 文献质量评估

所纳入的7篇队列研究根据NOS评分标准, 得分均大于或等于6分。1篇随机对照试验采用改良JADAD评分量表评分, 得分为7。具体质量评估见表1。

2.3 纳入研究的资料特征

通读全文后对所纳入的8篇文献的基本资料特

征进行提取和分析。纳入研究的8篇文献的基线资料见表2。

2.4 结局指标的提取

通读全文后, 对所纳入的8篇文献的结局指标进行提取。具体纳入研究进行分析的结局指标见表3。

表1 纳入研究的质量评估

Table 1 Quality assessment included in the study

第一作者	发表时间	选择性	可比性	结果	总分
Gershman ^[5]	2015	★★★	★	★★	6
Tan ^[6]	2017	★★★	★	★★	6
Koslow ^[7]	2019	★★★	★	★★	6
Pourabdollah ^[8]	2016	★★★★	★	★★★★	8
Ramaswamy ^[9]	2016	★★★	★	★★	6
Hetzel ^[10]	2019	★★★★	★★	★★★★	9
陈小波 ^[11]	2018	★★★★	★★	★★	8

表2 纳入研究基线资料

Table 2 Basic information of the included literature

第一作者	发表时间	研究设计	例数(冷冻组/钳夹组)	年龄(冷冻组/钳夹组)/岁	冷冻探头直径/mm	结局指标
Gershman ^[5]	2015	回顾性队列研究, 单中心, 非盲	303/288	56.14/55.83	2.4	3, 4
Tan ^[6]	2017	回顾性队列研究, 单中心, 非盲	37/20	60.1/60.1	NR	2, 3, 4
Koslow ^[7]	2019	回顾性队列研究, 单中心, 非盲	120/151	61/61	NR	2, 3, 4
Pourabdollah ^[8]	2016	前瞻性队列研究, 单中心, 单盲	40/26	NR	2.4	1, 2
Pajares ^[12]	2014	随机对照试验, 单中心, 单盲	39/38	60.3/64.7	2.4	1, 2, 3, 4
Ramaswamy ^[9]	2016	回顾性队列研究, 单中心, 非盲	56/56	60/60	2.4	2, 3
Hetzel ^[10]	2019	前瞻性队列研究, 多中心, 非盲	359/359	62.8/62.8	1.9/2.4	3
陈小波 ^[11]	2018	前瞻性队列研究, 单中心, 非盲	25/25	51/51	1.9	1, 2, 3

研究方法中的单盲指病理学家不了解标本的分组情况; 年龄为中位年龄或平均年龄; 结局指标: 1. 标本大小, 2. 诊断率, 3. 出血风险, 4. 气胸风险; 结果未报道。

In the research method, single blind means that the pathologist does not know the grouping of specimens; The age is the median age or the average age; Outcome indicators: 1. specimen size, 2. diagnosis rate, 3. bleeding risk, 4 pneumothorax risk; NR: not reported, the results are not reported.

表3 纳入研究提取的结局指标

Table 3 Outcome indicators included in the study

第一作者	分组	标本大小 (均数 ± 标准 差)/mm ²	诊断率(诊断 例数/总数)	未出血(事件 数/总数)	轻度出血(事 件数/总数)	中度出血(事 件数/总数)	重度出血(事 件数/总数)	气胸(事件 数/总数)
Gershman ^[5]	冷冻活检组	NR	NR	NR	NR	16/303	0/303	15/303
	钳夹活检组	NR	NR	NR	NR	13/288	0/288	9/288
Tan ^[6]	冷冻活检组	NR	19/37	23/37		14/37		4/37
	钳夹活检组	NR	5/20	14/20		6/20		2/20
Koslow ^[7]	冷冻活检组	NR	72/120	NR	NR	9/120	0/120	8/120
	钳夹活检组	NR	59/151	NR	NR	0/151	0/151	1/151
Pourabdollah ^[8]	冷冻活检组	22 ± 25.1	31/40	NR	NR	NR	NR	NR
	钳夹活检组	7.3 ± 7.7	14/26	NR	NR	NR	NR	NR
Pajares ^[12]	冷冻活检组	14.7 ± 11	29/39	5/39	12/39	22/39	0/39	3/39
	钳夹活检组	3.3 ± 4.1	13/38	8/38	17/38	13/38	0/38	2/38
Ramaswamy ^[9]	冷冻活检组	NR	37/56	NR	NR	1/56	0/56	NR
	钳夹活检组	NR	30/56	NR	NR	0/56	0/56	NR
Hetzel ^[10]	冷冻活检组	NR	NR	98/359	203/359	58/359	0/359	NR
	钳夹活检组	NR	NR	186/359	158/359	15/359	0/359	NR
陈小波 ^[11]	冷冻活检组	12.3 ± 4.9	20/25	13/25	9/25	3/25	0/25	NR
	钳夹活检组	3.1 ± 1.9	3/25	20/25	4/25	1/25	0/25	NR

NR: 结果未报道; 在Tan的研究中, 对活检后的出血情况仅描述为有或无, 而并未对出血的严重程度进行具体的分组。

NR: not reported, the results were not reported. In Tan's study, the bleeding after biopsy was only described as having or not, and the severity of bleeding was not specifically classified.

2.5 Meta 分析结果

2.5.1 标本大小

3篇文献报道了两种活检方法后得到的标本面积大小。经过异质性检验, $I^2=15%$, $P=0.31$, 各研究间不存在异质性, 采用固定效应进行Meta分析。结果显示, 冷冻肺活检的标本面积明显大于钳夹活检, 差异有统计学意义($MD=9.94$, $95\%CI: 8.19\sim 11.70$, $P<0.00001$, 图2)。

2.5.2 诊断率

6篇文献报道了两种活检方法的诊断率。经过异质性检验, $I^2=60%$, $P=0.03$, 提示本组研究所选择的文献存在高度异质性。通过敏感性分析对异质性来源进行查找, 发现文献[11]对异质性影响较大, 故去掉该研究, 对余下的5篇文献再次进行异质性检验, $I^2=13%$, $P=0.33$, 提示研究间异质性消除。采用固定效应进行Meta分析。结果显示, 冷

冻肺活检的诊断率高于钳夹活检, 差异有统计学意义($RR=1.54$, $95\%CI: 1.31\sim 1.82$, $P<0.00001$)。且经敏感性分析后, 结果并未发生改变, 提示该组结果稳定性高(图3)。

2.5.3 出血风险

4篇文献报道了两种活检方法后的出血风险, 经过异质性检验, 提示本组研究所选择的文献存在异质性($I^2=66%$, $P=0.03$)。通过敏感性分析对异质性来源进行查找, 发现文献[12]对异质性影响极大, 故去掉该研究, 对余下的3篇文献再次进行异质性检验, 提示研究间异质性消除($I^2=0%$, $P=0.53$)。采用固定效应进行meta分析, 结果显示, 冷冻肺活检的出血风险高于钳夹活检, 差异有统计学意义($RR=1.52$, $95\%CI: 1.35\sim 1.72$, $P<0.00001$)。且经敏感性分析后, 结果并未发生改变, 提示该组的试验结果稳定性高(图4)。

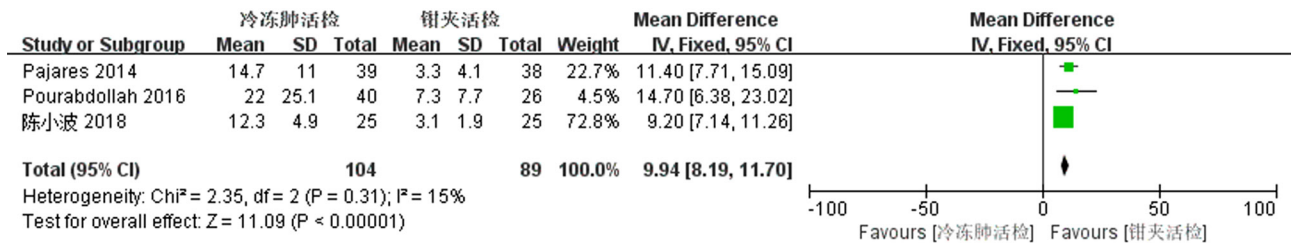


图2 冷冻肺活检和钳夹活检标本大小比较的Meta分析

Figure 2 Meta-analysis of the size comparison between TBCB and TBFB

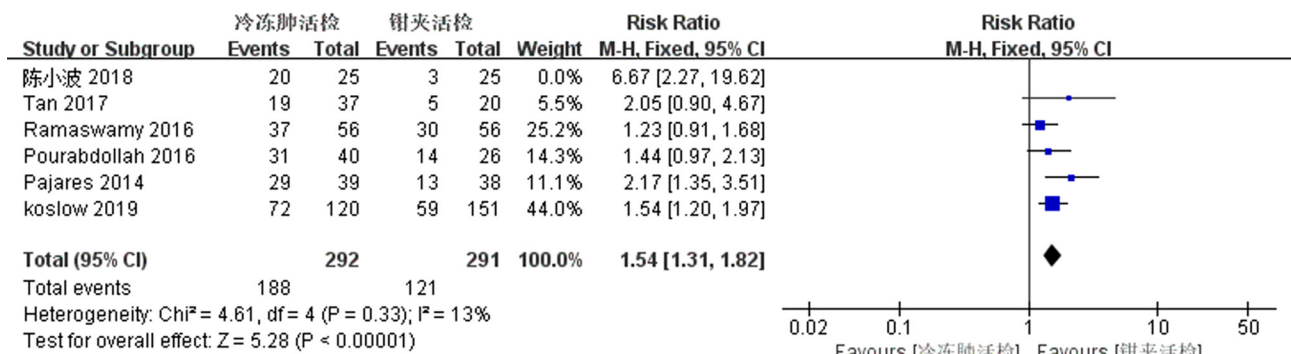


图3 冷冻肺活检和钳夹活检诊断率比较的Meta分析

Figure 3 Meta-analysis of the diagnostic rates of TBCB and TBFB

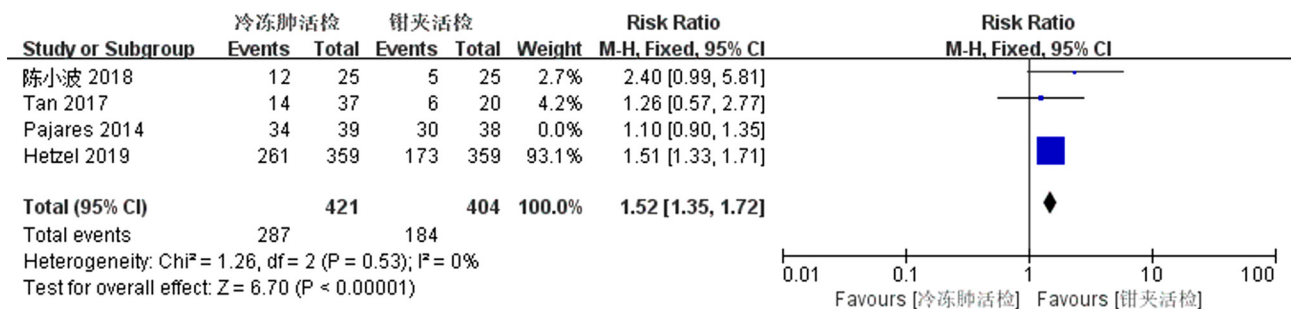


图4 冷冻肺活检和钳夹活检出血风险比较的Meta分析

Figure 4 Meta-analysis of the risk of bleeding in TBCB and TBFB

2.5.4 中重度出血风险

6篇文献报道了中重度出血风险, 经过异质性检验, 提示本组研究所选择的文献之间存在异质性($I^2=58\%$, $P=0.04$)。通过敏感性分析对异质性来源进行查找, 发现文献[10]对异质性影响较大, 故去掉该研究, 再次进行异质性检验, 提示研究间不存在异质性($I^2=22\%$, $P=0.37$)。采用固定效应进行Meta分析, 结果显示, 冷冻肺活检的中重度出血风险显著高于钳夹活检, 差异有统计学意义($\text{RR}=1.84$, $95\% \text{CI}: 1.23\sim 2.76$), $P=0.003$)。且经

敏感性分析后, 试验结果并未发生改变, 提示该组的试验结果稳定性高(图5)。

2.5.5 气胸风险

在本次研究的8篇文献中, 有4篇文献报道了两种活检方法后的气胸发生率, 经过异质性检验, 提示本组研究所选择的文献不存在异质性($I^2=10\%$, $P=0.34$)。采用固定效应进行Meta分析, 结果显示: 冷冻肺活检的气胸风险显著高于钳夹活检, 差异有统计学意义($\text{RR}=1.99$, $95\% \text{CI}: 1.08\sim 3.65$, $P=0.03$; 图6)。

2.5.6 冷冻肺活检的诊断率

单独汇总6篇文献报道的TBCB的诊断率, 经过异质性检验, 提示本组研究所选择的文献存在高度异质性($I^2=54.05%$, $P<0.1$)。考虑到在对单个率合并时本身就会产生较大的异质性, 我们认为这种程度的异质性是可以接受的。采用随机效应进行Meta分析, 结果显示, 冷冻肺活检诊断率为67%(ES=0.67, 95%CI: 0.59~0.75, 图7)。

2.5.7 冷冻肺活检的出血发生率

单独汇总4篇文献报道的TBCB的出血风险, 经过异质性检验, 提示本组研究所选择的文献存在显著异质性($I^2=89.51%$, $P<0.1$)。根据回顾性研究和前瞻性研究将纳入文献分为两个亚组进行异质性检验, 发现各组内仍然存在显著异质性。再次进行敏感性分析同样未找到异质性来源。故采用随机效应进行Meta分析, 结果显示, TBCB出

血发生率为63%(ES=0.63, 95%CI: 0.43~0.82; 图8)。

2.5.8 冷冻肺活检中重度出血发生率

单独汇总6篇文献报道的TBCB中重度出血风险, 经过异质性检验, 提示本组研究所选择的文献存在显著异质性($I^2=92.97%$, $P<0.1$)。该组研究同样未能找到异质性来源。故采用随机效应进行Meta分析, 结果显示: TBCB中重度出血发生率为13%(ES=0.13, 95%CI: 0.05~0.24, 图9)。

2.5.9 冷冻肺活检气胸发生率

单独汇总4篇文献报道的TBCB气胸发生率, 经过异质性检验, 提示不存在异质性($I^2=0.0%$, $P>0.1$)。采用固定效应进行Meta分析, 结果显示, TBCB的气胸发生率为6%(ES=0.06, 95%CI: 0.04~0.08; 图10)。

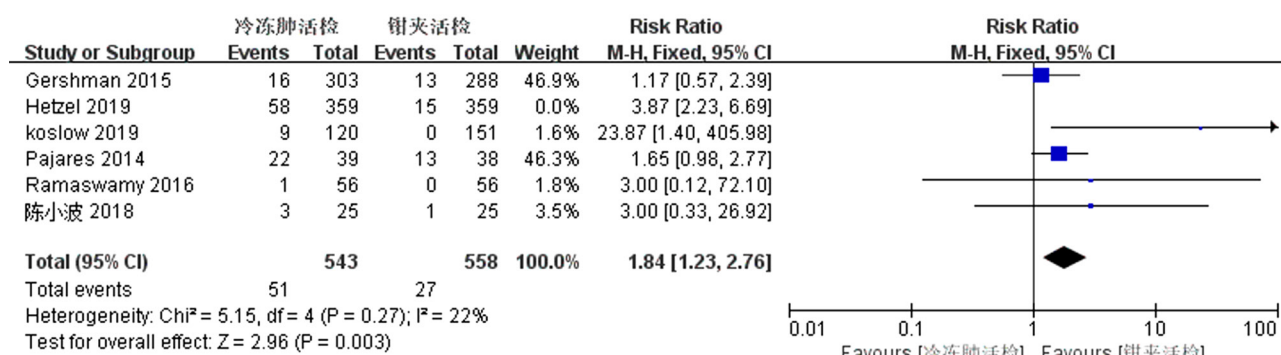


图5 冷冻肺活检和钳夹活检中重度出血风险的Meta分析

Figure 5 Meta-analysis of the risk of moderate to severe bleeding in TBCB and TBFB

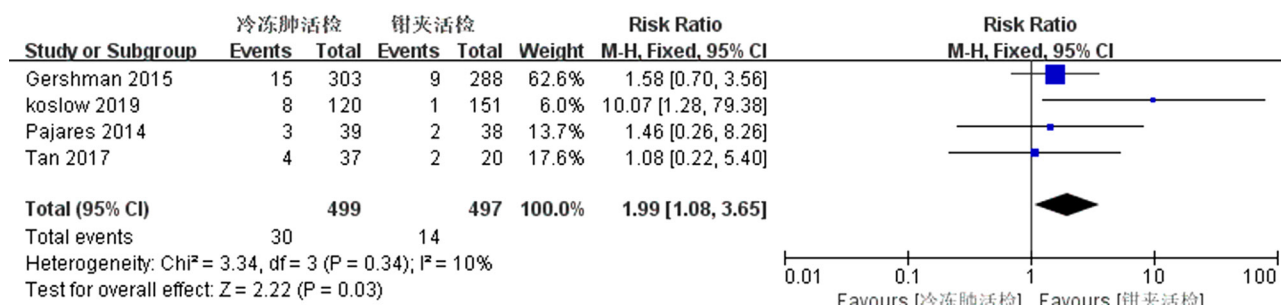


图6 冷冻肺活检和钳夹活检气胸风险比较的Meta分析

Figure 6 Meta-analysis of the risk comparison of pneumothorax between TBCB and TBFB

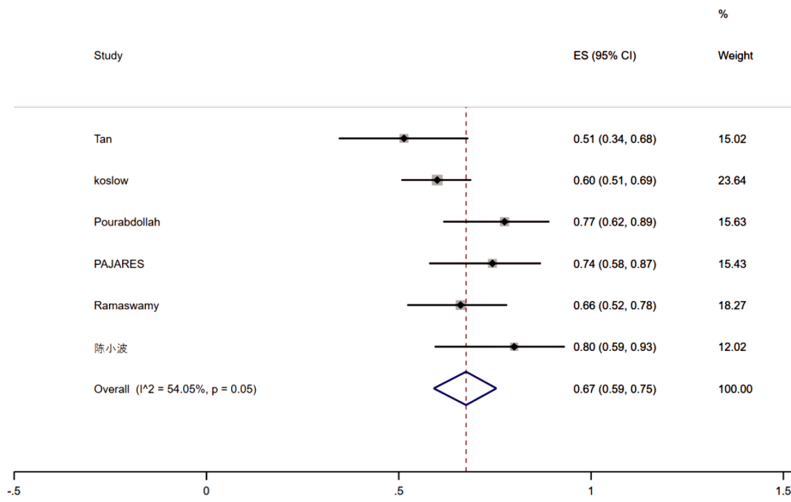


图7 冷冻肺活检诊断率的Meta分析

Figure 7 Meta-analysis of diagnostic rate of TBCB

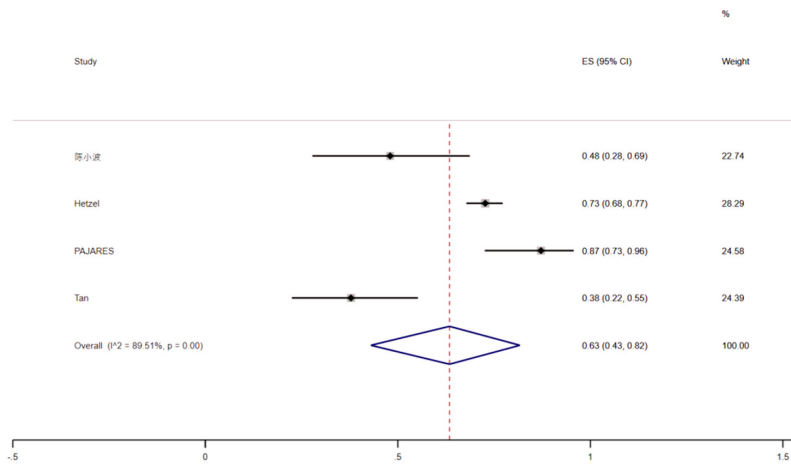


图8 冷冻肺活检后出血发生率的Meta分析

Figure 8 Meta-analysis of the incidence of hemorrhage after TBCB

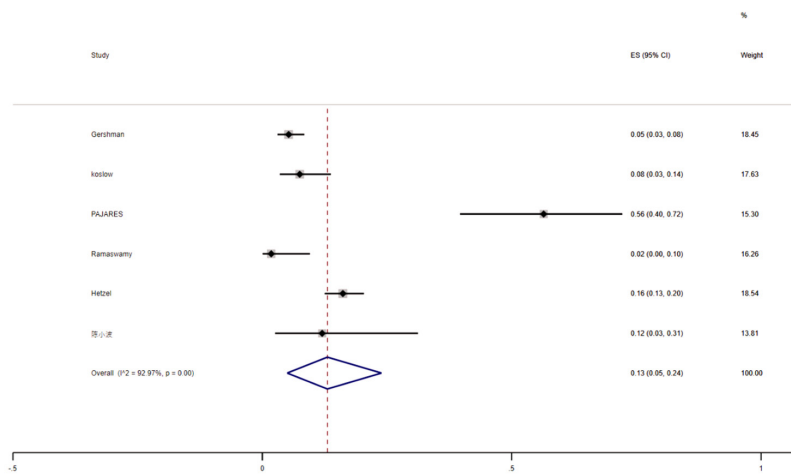


图9 冷冻肺活检后中重度出血发生率的Meta分析

Figure 9 Meta-analysis of the incidence of moderate and severe bleeding after TBCB

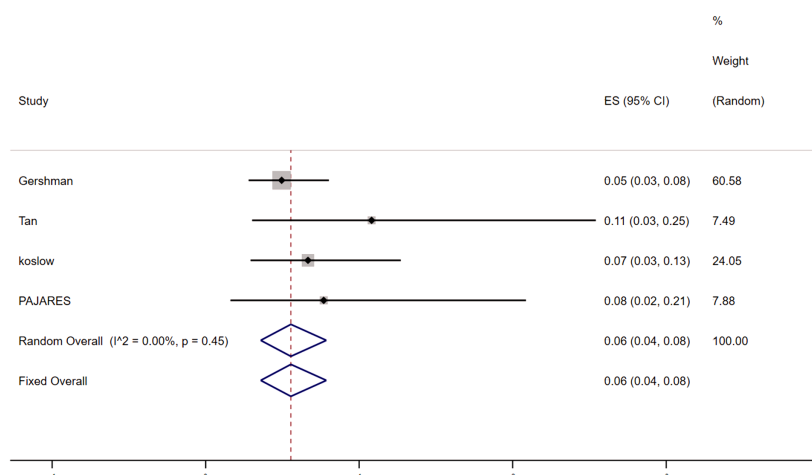


图10 冷冻肺活检后气胸发生率的Meta分析

Figure 10 Meta-analysis of pneumothorax incidence after TBCB

3 讨论

SLB是肺组织活检的“金标准”。但是SLB术后的高病死率令人担忧。最近有研究报道SLB后30 d病死率为7.1%，这个比例在老年患者、有合并症患者中更高^[13]。2009年Babiak等^[14]首次报道将冷冻探针用于肺组织活检，并且获得了令人满意的诊断率和安全性，自此这项技术受到了广泛关注和应用。欧洲注册数据显示，最近4年在对特发性肺纤维化的诊断中，TBCB大有取代SLB的趋势^[15]。随着TBCB在全世界各中心逐渐开展，最新研究结果显示TBCB的诊断率似乎达不到早期报道的水平，并且其安全性也备受质疑。因此，2018年特发性肺纤维化指南建议，仍然首选SLB作为活检方式，而关于TBFB和TBCB未形成推荐意见^[1]。本研究共纳入了8篇研究，比较了TBCB与TBFB在标本大小、诊断率、出血和气胸的并发症发生率中的差异，另外还对TBCB的诊断率、并发症发生率做了汇总。

病理学家证实活检标本的大小会影响ILD的诊断率^[16]。Meta结果显示：TBCB的标本面积明显大于TBFB。TBFB活检标本尺寸小，标本易受到挤压而产生伪影，影响病理诊断。此外，TBFB在对靠近肺外周的病灶进行取材时，由于活检钳难以张开而导致取材困难，因此不推荐用于特发性肺间质纤维化的诊断^[17]。Pourabdollah等^[8]和Pajares等^[12]的研究均报道了TBCB的活检样本组织结构保存完好，除了进行病理诊断外，还可以继续行分子生物学研究，这显示出TBCB较高的临床应用价值。

TBCB较TBFB诊断率高，TBCB能够对67%的ILD给出病理诊断。通过敏感性分析发现，文献^[11]的异质性较大。该研究纳入25例不明原因的ILD患者，TBCB的诊断率为80%，明显高于其他研究，与其他研究的明显不同是该研究均采用1.9 mm的冷冻探头进行活检，提示冷冻探头直径可能对诊断率有影响。另外该研究中有36%的病理表现为普通型间质性肺炎，显著高于其他研究，因此该研究的异质性来源还可能与研究对象的选择和小样本量有关。我们汇总的TBCB诊断率稍低于2016年发表的2篇Meta分析^[2-3]，他们报道的诊断率约为80%。2019年发表的1篇Meta分析^[4]汇总了27项研究，得到的TBCB诊断率为72.9%，与我们汇总的诊断率相似。但是通过TBCB得出的病理诊断是否与“金标准”SLB一致，即TBCB诊断的准确性如何仍不得而知。2019年一项研究^[18]纳入了21名患者，每名患者均进行了TBCB与SLB，得出了TBCB与SLB一致性较差的结论。然而因其试验设计方法和操作技术的缺陷，结论遭到众多该领域专家的质疑。2020年1月，发表在柳叶刀呼吸杂志上的一项前瞻性、多中心、诊断准确性研究COLDICE^[15]公布了研究结果，该研究证实了TBCB与SLB在组织病理学诊断和多学科讨论中的结果高度一致。这意味着过去需要通过SLB进行诊断的不明原因ILD患者可行相对更容易接受的TBCB来明确诊断，并且对于已经存在肺功能损害而不能进行SLB的患者也有了新的诊断方法。

限制TBCB在临床中应用的另一大原因是人们对其安全性的担忧。根据我们的研究，TBCB

最易发生的并发症是出血。本研究结果显示：TBCB出血风险尤其是中重度出血风险，明显高于TBFB，TBCB出血发生率是63%，中重度出血发生率为13%。2019年汇总了27项研究Meta分析得到的TBCB中重度出血率为14.2%，与我们汇总的结果相似^[4]。在对比TBCB与TBFB中重度出血风险的Meta分析中，Hetzel等^[10]的研究显示出较强的异质性。该研究是唯一允许纳入同时服用阿司匹林的受试者，有51例患者服用阿司匹林，占全部受试者的14.2%，报道的3例重度出血中有1名患者正在服用阿司匹林。此外该研究中TBCB组年龄最大，中位年龄为62.8岁，其设置的亚组分析也证实老年患者在TBCB时表现出较高的出血风险，因此对于有出血倾向的患者需谨慎行TBCB，另外高龄可能会是出血风险增加的潜在风险。在TBCB出血发生率和中重度出血发生率的Meta分析中存在着显著的异质性，我们通过亚组研究及敏感性分析等均未找到异质性来源，考虑异质性来源与各研究间的操作流程差异、操作熟练程度及患者的选择等方面有关。需要强调的是，902例TBCB中有4例报道了重度出血，仅占TBCB组人数的0.4%，其余出血病例均可在内镜下止血。纳入研究的所有患者均未预防性使用止血球囊，有研究报道预防性使用Fogarty球囊将显著降低中重度出血的发生率^[19]。因此，相比于TBFB，TBCB有较高的出血风险，为了安全地开展该技术，术者应对出血风险予以重视。

TBCB另一个并发症是气胸。我们汇总了4项研究，TBCB气胸发生率(6%)高于TBFB，TBCB的气胸发生率为6%。在Gershman等^[5]的研究中报道了TBCB后15例气胸患者中，有6例患者需要行胸腔闭式引流，其余患者气胸均可自行吸收。虽然TBCB比TBFB更容易出现气胸，但是总的来说TBCB后气胸风险相对较低。

Hetzel等^[10]的研究中报道了1例TBCB术后6 d死亡的病例，该患者行TBCB时处于ILD的急性加重期，这强调了严格选择病情稳定的患者进行肺组织活检的重要性。

本研究存在一些不足之处。第一，我们纳入分析的研究数量少，故未进行发表偏倚检验，存在潜在的发表偏倚风险。第二，纳入的研究中有4篇研究是回顾性的，缺乏高质量的随机对照实验，同样存在着潜在的偏倚风险。第三，在汇总TBCB出血发生率和中重度出血发生率时存在显著的异质性，我们难以明确异质性的来源。第四，各研究在是否建立人工气道、麻醉方式、活检次

数等操作流程中有所不同，可能会对结果造成影响。我国专家组在2019年颁布了《经支气管冷冻肺活检操作规程专家共识》^[20]，有力地推动了TBCB操作的规范化、标准化。在未来的研究中，应该在标准化的操作下，通过进行前瞻性、多中心、随机的临床实验，将TBCB与SLB进行直接比较，扩大TBCB诊断准确性的证据，优化TBCB操作流程，提高诊断率，降低并发症发生率，为TBCB的应用提供更加强有力的证据。

本研究提示，TBCB较TBFB诊断率显著提高，同时也伴随着更高的并发症发生率。但是若能够对患者进行严格的筛选并实施规范的操作，那么TBCB将是一个相对安全、高效的诊断方法。由于受异质性、纳入研究数量等方面的限制，上述结论仍然需要更多前瞻性、多中心的临床研究来进一步证实。

参考文献

1. Raghu G, Remy JM, 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): e44-68.
2. Johansson KA, Marcoux VS, Ronksley PE, et al. Diagnostic yield and complications of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2016, 13(10): 1828-1838.
3. Dhooria S, Sehgal IS, Aggarwal AN, et al. Diagnostic yield and safety of cryoprobe transbronchial lung biopsy in diffuse parenchymal lung diseases: systematic review and meta-analysis[J]. *Respir Care*, 2016, 61(5): 700-712.
4. Sethi J, Ali MS, Mohananey D, et al. Are transbronchial cryobiopsies ready for prime time?: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Bronchology Interv Pulmonol*, 2019, 26(1): 22-32.
5. 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.
6. Tan M, Hnin K, Grosser D, et al. Safety and diagnostic yield of transbronchial lung cryobiopsy for diagnosis of interstitial lung disease[J]. *Respirology*, 2017, 2017(22): 87-97.
7. Koslow M, Edell ES, Moua T, et al. Bronchoscopic lung biopsy for diffuse parenchymal lung disease: comparison of forceps with cryobiopsy[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199(9):87-97.
8. Pourabdollah M, Shamaei M, Karimi S, et al. Transbronchial lung biopsy: the pathologist's point of view[J]. *Clin Respir J*, 2016, 10(2): 211-216.

9. Ramaswamy A, Homer R, Killam J, et al. Comparison of transbronchial and cryobiopsies in evaluation of diffuse parenchymal lung disease[J]. *J Bronchology Interv Pulmonol*, 2016, 23(1): 14-21.
10. Hetzel J, Eberhardt R, Petermann C, et al. Bleeding risk of transbronchial cryobiopsy compared to transbronchial forceps biopsy in interstitial lung disease - a prospective, randomized, multicentre cross-over trial[J]. *Respiratory research*, 2019, 20(1): 140-150.
11. 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[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(6):467-471.
CHEN Xiaobo, LUO Qun, CHEN Yu, et al. The efficacy and safety of transbronchial lung cryobiopsy in interstitial lung disease: a prospective study[J]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2018, 41(6): 467-471.
12. 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.
13. Fisher JH, Shapera S, To T, et al. Procedure volume and mortality after surgical lung biopsy in interstitial lung disease[J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(2): 1801164.
14. Babiak A, Hetzel J, Krishna G, et al. Transbronchial cryobiopsy: A new tool for lung biopsies[J]. *Respiration*, 2009, 78(2): 203-208.
15. Troy LK, Grainge C, Corte TJ, et al. Diagnostic accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis (COLDICE): a prospective, comparative study[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(2): 171-181.
16. Colby TV, Tomassetti 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.
17. 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.
18. Romagnoli M, Colby TV, Berthet J-P et al. Poor concordance between sequential transbronchial lung cryobiopsy and surgical lung biopsy in the diagnosis of diffuse interstitial lung diseases[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199(10): 1249-1256.
19. Dhooria S, Mehta RM, Srinivasan A et al. The safety and efficacy of different methods for obtaining transbronchial lung cryobiopsy in diffuse lung diseases[J]. *Clin Respir J*, 2018, 12(4): 1711-1720.
20. 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. 经支气管镜冷冻活检技术临床应用专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42(6): 405-412.
Interventional Respiratory Group of Respiratory Branch of Chinese Medical Association, Interventional Respiratory Working Committee of respiratory branch of Chinese Medical Association. Expert consensus on clinical application of transbronchial cryobiopsy[J]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2019, 42(6): 405-412.

本文引用: 尹建升, 任寿安. 经支气管镜冷冻肺活检在间质性肺疾病诊断中的应用价值及安全性的Meta分析[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(5): 1099-1109. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.019

Cite this article as: YIN Jiansheng, REN Shou'an. Meta-analysis of the value and safety of transbronchial cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung disease[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(5): 1099-1109. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.019