

ĐƯỜNG THỞ NHỎ VÀ BỆNH LÝ TRONG HEN VÀ COPD

TS.BS. Nguyễn Văn Thành

PCT Hội Phổi VN, PCT Hội Hô hấp VN

Tóm tắt

Các bệnh đường thở nhỏ (small airway) hiện diện rộng rãi ở nhiều bệnh lý, trong đó có hen và COPD nhưng cho đến nay vẫn chưa nhận được sự quan tâm đầy đủ. Nhận biết sớm rối loạn chức năng đường thở nhỏ và điều trị hướng tới khu vực này có thể cải thiện các triệu chứng lâm sàng và trì hoãn sự tiến triển của bệnh. Hen và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) là những rối loạn viêm mạn tính ở đường hô hấp được đặc trưng bởi hạn chế luồng khí. Chúng là những tình trạng riêng biệt với các nguyên nhân, thay đổi cấu trúc và bệnh lý miễn dịch khác nhau. Sinh lý bệnh của hen và COPD không chỉ liên quan đến đường thở lớn mà còn liên quan đến đường thở nhỏ và do đó đường thở nhỏ là mục tiêu điều trị quan trọng trong điều trị cả hai bệnh. Việc đánh giá các đường hô hấp nhỏ bị bệnh là một thách thức. Khi bệnh lan rộng, có thể đã xuất hiện ở đường thở nhỏ nhưng với ít biểu hiện bất thường trong các xét nghiệm chức năng phổi thông thường. Những tiến bộ gần đây trong công nghệ hình ảnh với độ phân giải tốt hơn đã giúp đánh giá hình thái đường thở nhỏ mà không xâm lấn. Các xét nghiệm sinh lý mới cũng đã được phát triển để phát hiện bệnh và đáp ứng với điều trị ở đường hô hấp trong khu vực này. Cải thiện hiệu quả của liệu pháp khí dung hiện có để đưa thuốc đến các vùng phổi thích hợp có thể cải thiện hiệu quả lâm sàng. Các phương pháp tiếp cận nhắm vào các vùng xa của phổi bao gồm phát triển các công thức thuốc mới với kích thước hạt khí dung nhỏ hơn hoặc sử dụng các thiết bị ống hít phát ra thuốc dạng khí dung ở tốc độ hít vào chậm. Bài viết tổng quan này trình bày khái quát những hiểu biết về giải phẫu, cấu trúc đường thở nhỏ, về chẩn đoán và đánh giá tình trạng bệnh lý và tiếp cận điều trị thuốc trong hai bệnh lý phổ biến có liên quan tới đường thở nhỏ là hen và COPD.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Cũng đã trên 6 thập kỷ kể từ khi Hogg, Macklem và Thurlbeck công bố một bài báo có sức ảnh hưởng lớn vào năm 1968 [1] có tiêu đề “Vị trí và bản chất tắc nghẽn đường thở trong COPD” trên tạp chí New England Journal of Medicine (NEJM). Nghiên cứu của họ lần đầu tiên đã chứng minh rằng vị trí chính làm tăng sức cản đường thở trong bệnh phổi tắc nghẽn là các đường dẫn khí nhỏ của phổi. Bài viết mang tính bước ngoặt này đã thay đổi sự hiểu biết của chúng ta về sinh lý bệnh của bệnh phổi tắc nghẽn và mở ra nghiên cứu chuyên sâu về giải phẫu, sinh lý và bệnh lý đường thở nhỏ, một công việc vẫn đang còn tiếp tục cho đến ngày nay. Trong nghiên cứu này các tác giả nhận định “người lớn bị viêm phế quản mạn tính và khí thũng ngoại biên đường thở có thể bị tắc nghẽn nghiêm trọng và không được nhận thấy bởi vì chúng thường đóng góp ít vào sức đề kháng đường thở và trong khí phế thũng nặng, sự gia tăng sức đề kháng đường thở gần như hoàn toàn là do lực cản của đường thở nhỏ tăng lên rõ rệt.” Như vậy có thể suy diễn rằng bằng phép đo chức năng hô hấp thường quy truyền thống, chúng ta đã tiếp cận không kịp thời với những trường hợp khi mà

tình trạng tổn thương gây tắc nghẽn đường thở nhỏ chưa thể phát hiện được. Như vậy, sẽ có một khoảng trống lớn trong chẩn đoán, đánh giá và tiếp cận điều trị đối với hen và COPD, nhất là ở giai đoạn đầu, đang được chú ý và tập trung nghiên cứu. Bài viết này trình bày các hiểu biết cơ bản về giải phẫu, cấu trúc đường thở nhỏ, những kết quả nghiên cứu đã có được trong chẩn đoán, đánh giá và các tiếp cận điều trị trong hen và COPD hướng tới cải thiện tình trạng bệnh lý xảy ra ở khu vực này.

2. GIẢI PHẪU, CẤU TRÚC VÀ CHỨC NĂNG ĐƯỜNG THỞ NHỎ

Đường thở nhỏ (hay đường hô hấp, đường dẫn khí nhỏ, small airways) thường được định nghĩa là đường dẫn khí không sụn (hay còn gọi là phế quản màng) có đường kính trong <2 mm [2]. Những đường dẫn khí này nằm từ khoảng thế hệ thứ tám của sự phân chia đường dẫn khí cho đến các tiểu phế quản tận (đường dẫn khí nhỏ nhất không gắn với phế nang) và các tiểu phế quản hô hấp, mở vào phế nang. Ở phổi bình thường, đường dẫn khí nhỏ chỉ đóng góp một phần nhỏ vào tổng sức cản đường thở [3], và người ta ước tính rằng cần phải tắc nghẽn tới 75% tất cả các đường dẫn khí nhỏ trước khi có thể phát hiện những thay đổi bằng các xét nghiệm chức năng phổi thông thường (ví dụ: thể tích thở ra gắng sức trong 1 giây, FEV₁) [4]. Các đường thở nhỏ không dễ dàng được nhận thấy bằng các kỹ thuật hình ảnh và phân tích mô bệnh học cấu trúc khu vực này tốt nhất là từ sinh thiết phổi bằng phẫu thuật vì sinh thiết xuyên phế quản qua nội soi phế quản thường chỉ chứa một số rất ít đường thở nhỏ. Những khó khăn trong việc lấy mẫu các đường hô hấp khu vực ngoại vi ở người là nguyên nhân dẫn đến sự nhận thức hạn chế về vai trò sinh lý bệnh quan trọng của các đường thở nhỏ, còn được gọi là “vùng im lặng”. Đường thở nhỏ đặc biệt dễ bị tổn thương vì nhiều hạt khói-bụi và tác nhân gây bệnh theo không khí vào phổi có thể lắng đọng ở đây và vì lòng hẹp nên đường thở nhỏ dễ bị tắc nghẽn hoàn toàn hơn so với đường hô hấp lớn. Những nhận định trên giải thích lý do tại sao: 1) Có sự liên quan đến đường thở nhỏ trong nhiều bệnh hoặc riêng lẻ hoặc kết hợp với những bất thường ở đường thở lớn và phế nang; và 2) Đường thở nhỏ là vị trí chính gây hạn chế luồng khí trong hầu hết các bệnh về đường thở [3]. Ngoài hen và COPD là những bệnh thường gặp, có liên quan tới các cấu trúc phế quản lớn và phế nang, bệnh đường thở nhỏ còn gặp trong các bệnh rối loạn phế quản nhỏ nguyên phát (primary bronchiolar disorders) thí dụ như viêm tiểu phế quản tắc nghẽn (obliterative bronchiolitis), bệnh bụi phổi hay bệnh phổi kẽ (interstitial lung disease)... Đường thở nhỏ của phổi là khu vực liên quan đến nhiều quá trình bệnh lý, nhưng bệnh lý đường thở nhỏ là một trong những bệnh lý chính gây rối loạn thông khí tắc nghẽn trong COPD [5]. Hiện nay người ta đã bắt đầu thấy rõ rằng liệu pháp điều trị bằng đường hô hấp hiện có cho bệnh COPD chỉ tiếp cận được vào các đường thở lớn trong khi bệnh tiếp tục âm ỉ ở các đường thở nhỏ hơn và nhu mô phổi từ đó dẫn đến sự suy giảm chức năng phổi không thể tránh khỏi. Do đó, việc nhận biết tốt hơn bệnh đường thở nhỏ như một quá trình bệnh lý riêng biệt hứa hẹn sẽ có một liệu pháp điều trị nhắm mục tiêu và cụ thể hơn.

Trong bệnh hen, có thể có sự tham gia của đường dẫn khí từ thanh môn đến ống phế nang và vị trí của sự liên quan này quyết định sinh lý bệnh sau đó. Các đường dẫn khí nhỏ có đường kính <2 mm là các đường dẫn khí có sức cản thấp và thường đóng góp khoảng 10% tổng sức cản luồng khí [1,6]. Theo báo cáo từ một nghiên cứu, đường dẫn khí nhỏ có khả năng đề kháng cao hơn trong vài năm đầu đời [7], nhưng các thí nghiệm cho thấy điều này đã không được lặp lại, vì vậy ý kiến đó chưa được xác nhận cũng như không bị bác bỏ [8]. Việc xác nhận những nhận định trên sẽ là một bước tiến quan trọng trong sự hiểu biết bởi nếu đường hô hấp nhỏ là khu vực có sức cản (resistance) cao thì ở trẻ nhỏ viêm tiểu phế quản sẽ là một tình trạng mà ở trẻ nhỏ sẽ nghiêm trọng hơn nhiều so với ở người lớn. Hogg và cs cho rằng đây là lý do khiến viêm tiểu phế quản cấp tính là một bệnh nghiêm trọng ở trẻ nhỏ nhưng dường như không xảy ra ở người lớn [7]. Nếu một nửa số đường thở nhỏ bị tắc nghẽn hoàn toàn, sức cản tổng hợp của chúng sẽ tăng gấp đôi. Tuy nhiên, trong tình trạng đó, các đường thở lớn vẫn không bị cản trở và sức cản của chúng sẽ không thay đổi. Nếu sức cản đường hô hấp nhỏ chỉ chiếm 10% tổng sức cản, thì việc tăng gấp đôi sức cản này sẽ chỉ làm tăng tổng sức cản lên 10%. Vì vậy rất khó phát hiện tắc nghẽn đường thở nhỏ bằng các xét nghiệm chức năng phổi thông thường.

Brown và cs đã xác nhận lý thuyết về sức cản đường thở nhỏ này gần 20 năm trước bằng cách thổi các hạt nhỏ vào vùng ngoại vi phổi để gây tắc nghẽn đường thở nhỏ và bằng cách gây tắc nghẽn thở lớn bằng các hạt lớn hơn [9]. Tắc nghẽn đường thở nhỏ không có tác động có thể đo lường được đối với đường cong áp suất - thể tích của phổi chó thực nghiệm. Mặc dù nhiều đường thở bị tắc, không khí đi vào các khoảng không khí bên ngoài đường thở bị tắc thông qua các kênh thông khí bàng hệ (collateral channels), khiến dung tích sống không bị giảm. Tuy nhiên, ở phổi lợn thiếu cấu trúc giải phẫu này nên dung tích sống giảm 50% và đường thở khi bị tắc đến 50% thì 50% phế nang không được thông khí. Ở cả hai loài, sức cản của phổi đều tăng khoảng 10%. Tuy nhiên, kết quả khác nhau thu được với hạt lớn. Ở chó, sự tắc nghẽn không ảnh hưởng đến dung tích sống (giống như với các hạt nhỏ), không khí vẫn vào phổi nhiều như sau khi phun các hạt nhỏ trước đó, nhưng do tắc nghẽn ở đường thở có sức cản cao nên tổng sức cản của phổi tăng gấp đôi so với khi gây tắc nghẽn đường thở nhỏ. Ở lợn, dung tích sống lại giảm 50%, một nửa số phế nang không được thông khí sau khi tắc nghẽn. Nhưng như ở chó, sức cản phổi cũng tăng gấp đôi. Các thí nghiệm này cho thấy tắc nghẽn đường thở nhỏ có rất ít ảnh hưởng đến các tính chất cơ học của phổi, đặc biệt nếu có thông khí bàng hệ, nhưng nó ảnh hưởng đến sự phân phối khí hít vào nếu có thông khí bàng hệ. Điều này xảy ra tương tự như ở trong phổi người.

Một sự khác biệt quan trọng về cấu trúc giữa các đường dẫn khí lớn và nhỏ là tổng diện tích mặt cắt ngang của một thể hệ đường dẫn khí nhỏ nhất định có thể lớn hơn nhiều so với tổng diện tích mặt cắt ngang của các đường dẫn khí lớn. Lưu lượng khí trong đường thở là giống nhau ở cả hai khu vực nhưng do lưu tốc (tính bằng thể tích trên một đơn vị thời gian) của dòng khí chia cho tổng diện tích mặt cắt ngang nên

vận tốc khí ít hơn nhiều ở khu vực đường dẫn khí nhỏ. Kết quả là các đường dẫn khí nhỏ duy trì được đầy đủ dòng lưu thông khí theo kiểu lớp (laminar flow). Trong các đường dẫn khí lớn, lưu tốc của khí lớn hơn đáng kể nên dòng lưu thông khí trở theo kiểu cuộn xoáy (turbulent) hơn. Dòng lưu thông khí kiểu lớp là chế độ dòng chảy duy nhất không phụ thuộc vào đậm độ khí (gas density), do đó những thay đổi về đậm độ khí ít hoặc không ảnh hưởng đến sức cản đường thở nhỏ. Nhưng ngược lại, đậm độ khí có ảnh hưởng đến sức cản ở khu vực đường thở lớn. Wood và cs [10] đã chỉ ra rằng sức cản của đường thở có đường kính nhỏ hơn khoảng 2 mm đối với không khí cũng giống như đối với khí sulfur hexafluoride, một loại khí rất đậm đặc. Tuy nhiên, sức cản trong đường thở lớn với khí sulfur hexafluoride lớn hơn so với không khí. Do đó, ảnh hưởng của đậm độ khí lên sức cản đường thở hoặc lưu lượng thở ra tối đa có thể cung cấp bằng chứng để xác định vị trí tắc nghẽn. Một sự khác biệt sinh lý khác giữa đường thở nhỏ và đường thở lớn là lớp chất lỏng lót đường thở nhỏ có sức căng bề mặt thấp, đặc biệt là khi thở ra [11]. Sức căng bề mặt thấp này bảo vệ các đường dẫn khí nhỏ không bị đóng lại khi thể tích phổi giảm xuống thấp. Do đó, người ta có thể dự đoán rằng nếu chất hoạt động bề mặt bình thường, có sức căng bề mặt tối thiểu khoảng 5 dynes/cm (đơn vị tính lực đủ khả năng di chuyển một khối lượng 1g với tốc độ 1cm/s^2), được thay thế bằng huyết tương có sức căng bề mặt khoảng 40 dynes/cm hoặc chất nhầy, có sức căng bề mặt khoảng 25 dynes/cm những đường thở này có thể mất ổn định và sụp xuống. Nếu sự hiện tượng sụp này lan rộng, nó sẽ dẫn đến hiện tượng khí cặn và tăng thể tích cặn. Chúng ta cũng đã biết chính các đường dẫn khí nhỏ đóng lại ở thể tích cặn của phổi bình thường [12]. Thể tích cặn tăng theo tuổi do đóng các tiểu phế quản tận. Vì vậy, có thể các tiểu phế quản tận là nguyên nhân gây ra hầu hết tình trạng ứ khí đặc trưng trong hen hay COPD.

2. BỆNH LÝ ĐƯỜNG THỞ NHỎ TRONG HEN VÀ COPD

2.1. Trong hen

Có thể tóm tắt các bất thường đường thở nhỏ trong hen là “Kích thích nhỏ, tác động lớn, có thể đóng một vai trò then chốt trong sinh lý bệnh hen” [8].

Trong bệnh hen, đường hô hấp lớn hơn được nghiên cứu nhiều vì những thay đổi nổi bật được quan sát thấy ở chúng khi khám nghiệm tử thi và dễ dàng tiếp cận để sinh thiết. Vì vậy, ngay từ đầu bệnh hen đã được coi là một bệnh có sự tham gia quan trọng của đường hô hấp lớn. Tuy nhiên, qua nhiều năm, các kỹ thuật đánh giá đường thở nhỏ đã được cải thiện khiến vai trò của đường thở nhỏ trong sinh lý bệnh hen ngày càng được chú trọng. Một tổng quan hệ thống cho thấy rằng ở 50–60% số người mắc bệnh hen có biểu hiện bệnh lý ở đường thở nhỏ (small airways disease, SAD) [13]. Trong một nghiên cứu tiến cứu mẫu lớn trên người lớn (nghiên cứu ATLANTIS), người ta đã chứng minh rằng đường thở nhỏ có liên quan đến hầu hết các mức độ nặng trong bệnh hen và những bất thường về cấu trúc, chức năng tăng theo mức độ nặng của bệnh [14]. Cho đến nay, vẫn chưa rõ liệu sự liên quan của

đường hô hấp nhỏ có liên quan đến mức độ nghiêm trọng của bệnh hen hay chỉ liên quan đến một nhóm bệnh nhân mắc bệnh hen cụ thể hay không [15].

Kể từ khi Hogg và cs giới thiệu thuật ngữ SAD (small airway disease) [1], đã có hàng trăm bài báo về đường thở nhỏ được công bố trong tài liệu y khoa, mô tả cấu trúc, chức năng, biện pháp chẩn đoán và lựa chọn điều trị. Tuy nhiên, chỉ có một số nghiên cứu xem xét các cơ chế tiềm ẩn và những thay đổi sinh lý bệnh liên quan dẫn đến SAD ở bệnh nhân hen.

2.1.1. Biểu mô niêm mạc đường thở

Ở đường thở người khỏe mạnh, biểu mô lót đường thở như một tấm phủ liên tục (**hình 1**). Ở các đường thở lớn, biểu mô được phân tầng kiểu giả tầng và không còn cấu trúc dạng giả tầng như vậy ở các đường thở nhỏ. So với các đường thở lớn, biểu mô của đường thở nhỏ có tỷ lệ tế bào có lông chuyển và tế bào club (tế bào ngoại tiết phế quản, là các tế bào hình trụ/hình khối thấp với các vi nhung mao ngắn) nhiều hơn và ít hoặc hầu như không có tế bào hình đài (goblet cell) (**hình 2**) [16]. Các tế bào biểu mô được giữ với nhau bằng các mối nối liên bào ở đỉnh, ở đáy và desmosome (cấu trúc đặc biệt kết dính tế bào - tế bào) [17]. Chức năng chủ yếu của biểu mô từ lâu được cho là rào cản vật lý đối với mầm bệnh. Việc sản xuất chất nhầy, tạo thang nhầy - lông chuyển (mucociliary escalator), protein bám dính giữa tế bào và các chất trung gian viêm đều là thành phần của chức năng rào cản này. Chất nhầy (mucin) bảo vệ biểu mô đường thở khỏi các mầm bệnh hít phải bằng cách bẫy và ngăn chúng xâm nhập qua tầng biểu mô. Hơn nữa, chất nhầy đóng một vai trò quan trọng trong việc loại bỏ mầm bệnh, các hạt ô nhiễm và các kích thích gây viêm từ đường thở [18]. MUC5B và MUC5AC là chất nhầy tạo gel (chất gây dính) chính trong đường thở ở người. MUC5B được tiết ra khắp đường hô hấp, ở cả đường thở lớn và nhỏ trên người khỏe mạnh. Ở phổi người khỏe mạnh hầu như không có MUC5AC được tạo ra trong đường thở nhỏ [19]. Bên cạnh chức năng rào cản vật lý như trên, biểu mô và các thành phần của nó đóng vai trò quan trọng trong việc tiết ra nhiều loại cytokine, chemokine, yếu tố tăng trưởng và các chất trung gian điều hòa khác khi tiếp xúc với các chất gây dị ứng, mầm bệnh và các kích thích khác [18,20]. Người ta cũng cho rằng biểu mô có thể đóng một vai trò trong sự co cơ trơn bằng cách giải phóng các chất trung gian hòa tan được giải phóng từ biểu mô bị tổn thương [21]. Nhìn chung, với khả năng như thế, biểu mô đóng vai trò quan trọng trong việc duy trì sự thông thoáng của đường thở trên toàn bộ cây phế quản.

Trong hen, sự bong tróc và dị sản gai (desquamation) biểu mô thường được mô tả trong tài liệu y khoa. Điều quan trọng cần lưu ý là nhiều quan sát trong số này được thực hiện trong sinh thiết nội phế quản và tử thiết đường thở lớn ở những bệnh nhân tử vong vì hen [22-24]. Trong các nghiên cứu gần đây hơn, người ta gợi ý rằng sự bong tróc và dị sản gai biểu mô quan sát được có thể là kết quả của việc tạo hình ảnh giả phát sinh từ quá trình lấy và xử lý bệnh phẩm (artefacts) vì không thấy có sự khác biệt về hình ảnh khi so sánh những người mắc bệnh hen với nhóm đối chứng [25].

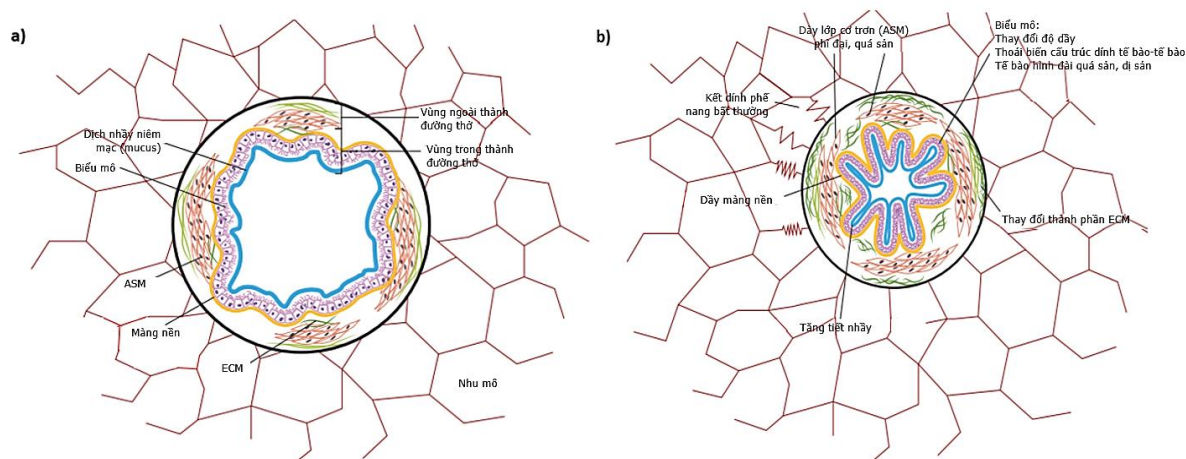
Hơn nữa, sự bong tróc biểu mô tăng lên khi kích thích sinh thiết giảm [26]. Ở đường thở nhỏ, hiện tượng bong biểu mô chưa được báo cáo [27,28]. Tuy nhiên, người ta đã quan sát thấy số lượng tế bào biểu mô trụ tăng lên trong đờm từ những bệnh nhân bị hen nặng, cho thấy sự thay đổi hoặc bong tróc tế bào biểu mô tăng lên ở những bệnh nhân này [29]. Nhìn chung, biểu mô trong đường thở nhỏ của người bệnh hen không đồng nhất và có độ dày đa dạng hơn [30]. Sự kết dính tế bào - tế bào của tế bào biểu mô, thông qua các mối nối, điểm kết dính hoặc desmosome, bị tổn hại trong đường hô hấp lớn trên những người mắc bệnh hen [31,32]. Còn chưa có nghiên cứu cụ thể nào tập trung vào sự kết dính tế bào - tế bào ở biểu mô của đường thở nhỏ [33]. Thông tin về sự kết dính giữa tế bào - tế bào của tế bào biểu mô mới chỉ được cung cấp từ các nghiên cứu trên các mẫu sinh thiết đường thở lớn. Viêm được cho là đóng một vai trò quan trọng trong việc làm mất tính toàn vẹn của biểu mô. Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng sự biểu hiện của các protein liên quan đến sự kết dính tế bào - tế bào đã giảm khi biểu mô tiếp xúc với yếu tố hoại tử α (TNF- α) [34] hoặc các cytokine khác [35,36]. Do đó, việc tiếp xúc với cytokine và các chất trung gian gây viêm khác có thể dẫn đến khiếm khuyết cấu trúc của biểu mô. Tuy nhiên, cũng có ý kiến cho rằng sự mỏng manh của biểu mô ở bệnh nhân hen là đặc điểm cơ bản của bệnh hen [32] được đặc trưng bởi các phản ứng sửa chữa bất thường đối với tình trạng tổn thương [37].

Đặc tính kết dính giữa tế bào với tế bào bình thường của các tế bào biểu mô cũng có thể bị thay đổi trong một quá trình được mô tả là quá trình chuyển tiếp biểu mô - trung mô. Trong quá trình này, các tế bào biểu mô chuyển sang tế bào trung mô giống nguyên bào sợi. Quá trình này đã được đề xuất như một phương tiện mà qua đó các tế bào biểu mô bất thường có thể góp phần tái cấu trúc thành đường thở (bao gồm cả cơ trơn) được quan sát thấy trong bệnh hen [38]. Kết quả là các tế bào biểu mô mất đi các đặc tính và chức năng vốn có của chúng, chẳng hạn như sự kết dính giữa tế bào với tế bào [17,38]. Yếu tố tăng trưởng chuyển dạng (transforming growth factor, TGF)- β đã được chứng minh là đóng một vai trò quan trọng trong việc tạo ra sự chuyển đổi từ biểu mô sang trung mô.

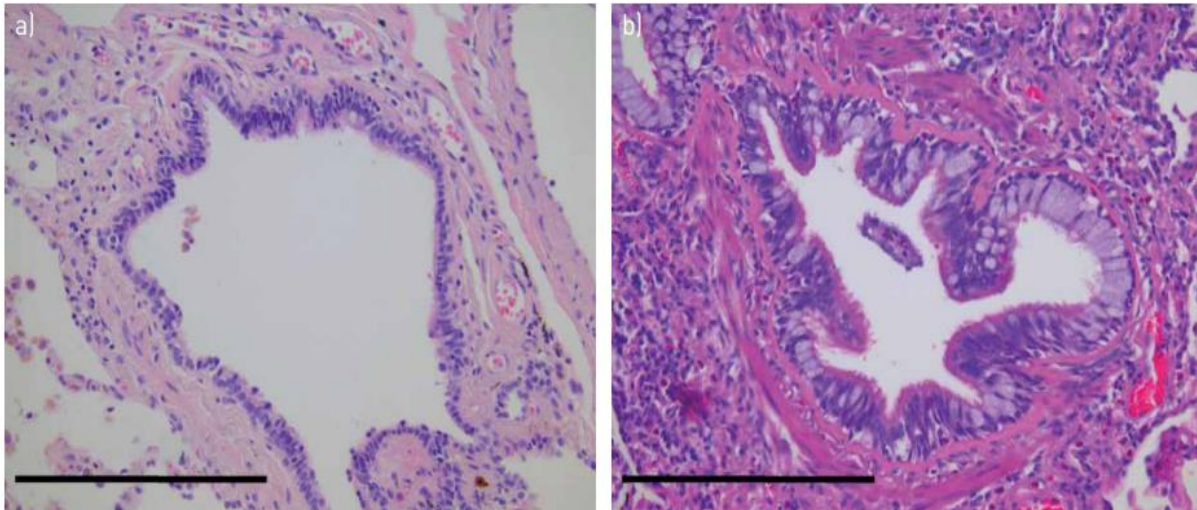
Ở phổi người khỏe mạnh, tế bào hình đài chỉ hiện diện ít trên các đường thở nhỏ (**hình 2**). Tuy nhiên, tăng sản tế bào hình đài, dị sản và tích tụ chất nhầy thường được mô tả trong các nghiên cứu đường thở nhỏ của bệnh nhân hen nặng [39,40]. Bình thường, MUC5AC không thấy ở đường thở nhỏ nhưng được thấy tăng lên ở bệnh nhân hen [41]. Những thay đổi trong biểu hiện của MUC5AC có thể góp phần tích tụ và làm bít tắc chất nhầy, cuối cùng dẫn đến tắc nghẽn đường thở ở nhỏ của bệnh nhân hen [42]. Có ý kiến cho rằng việc gắn MUC5AC vào các tế bào biểu mô có thể góp phần làm suy yếu sự vận chuyển chất nhầy và gia tăng khả năng bít kín chất nhầy ở lòng đường thở [41]. Số lượng tế bào hình đài tăng lên trong đường thở nhỏ của người hen rất có thể là kết quả của dị sản tế bào này (**hình 2**) thay vì do tăng sản [43]. Một số cơ chế có thể có đằng sau sự biến thái của tế bào hình đài đã được đề xuất, bao gồm dị sản tế bào lông chuyển thành tế bào hình đài, các chất trung gian viêm

đóng vai trò quan trọng trong quá trình dị sản này và tình trạng co thắt phế quản gây chèn ép làm tăng dị sản tế bào và tăng tiết nhầy [44].

Nhiều đặc tính chức năng của biểu mô bị tổn hại trên bệnh nhân hen. Sự thay đổi chức năng rào cản có thể làm giảm tác dụng bảo vệ của biểu mô và làm cho phổi dễ bị tổn thương hơn trước các mầm bệnh hít phải, chất ô nhiễm và tác nhân co thắt phế quản [32]. Chức năng nhầy - lông chuyển bị suy giảm và biểu mô mỏng manh, kết hợp với các tế bào viêm và tăng sản xuất chất nhầy, có thể góp phần làm hẹp hoặc tắc nội lòng bằng cách hình thành các nút nhầy, một hiện tượng thường được mô tả ở đường thở nhỏ ở những trường hợp hen tử vong [22,45-47] mặc dù sự tích tụ và tắc nghẽn chất nhầy cũng đã được quan sát thấy ở đường thở nhỏ của bệnh nhân hen nhẹ hơn và không tử vong [28,39,40]. Những phát hiện này cũng cho thấy ảnh hưởng của tình trạng tăng sản tế bào hình đài và sản xuất quá mức MUC5AC đối với sức cản đường thở. Tăng sản tế bào hình đài có thể dẫn đến dày thành đường thở và thu hẹp đường thở sau đó. Trong mô hình chuột, độ dày biểu mô tăng lên do tăng tế bào hình đài dẫn đến đóng đường thở nhiều hơn và tăng phản ứng đường thở (airway hyperresponsiveness, AHR) [48].



Hình 1. a) Sơ đồ mặt cắt ngang của đường thở nhỏ bình thường nằm trong nhu mô phổi. Các ngăn và thành phần khác nhau của thành đường thở được hiển thị. b) Sơ đồ mặt cắt ngang đường thở nhỏ bị co thắt nằm trong nhu mô bệnh nhân hen. Những thay đổi về cấu trúc thường được quan sát thấy ở các đường thở nhỏ trong bệnh hen. Những thay đổi này thấy ở biểu mô, cấu trúc nền ngoại bào (ECM), cơ trơn đường thở (ASM) và nhu mô. Lưu ý rằng ECM chỉ được mô tả một phần. Trong cơ thể, ECM tạo thành một mạng lưới rộng khắp thành đường thở. (Nguồn trích dẫn: *van den Bosch WB, James AL, Tiddens HAWM. Structure and function of small airways in asthma patients revisited. Eur Respir Rev 2021; 30: 200186 [https://doi.org/10.1183/16000617.0186-2020].*)



Hình 2. Đường thở nhỏ dưới kính hiển vi (nhuộm haematoxylin & eosin, độ phóng đại $\times 20$). a) đường thở nhỏ của đối tượng khỏe mạnh và b) của bệnh nhân mắc bệnh hen. Đường thở nhỏ của bệnh nhân hen cho thấy sự thay đổi cấu trúc rõ ràng của đường thở, như dị sản tế bào hình đài, dày màng đáy lưới, tăng sản cơ trơn đường thở và tăng bạch cầu ái toan. Thanh tỷ lệ = 500 Pha. (Nguồn trích dẫn: J.H. von der Thüsen, Khoa Bệnh lý, Erasmus MC, Trung tâm Y tế Đại học Rotterdam, Rotterdam, Hà Lan, trong: van den Bosch WB, James AL, Tiddens HAWM. Structure and function of small airways in asthma patients revisited. *Eur Respir Rev* 2021; 30: 200186 [<https://doi.org/10.1183/16000617.0186-2020>])

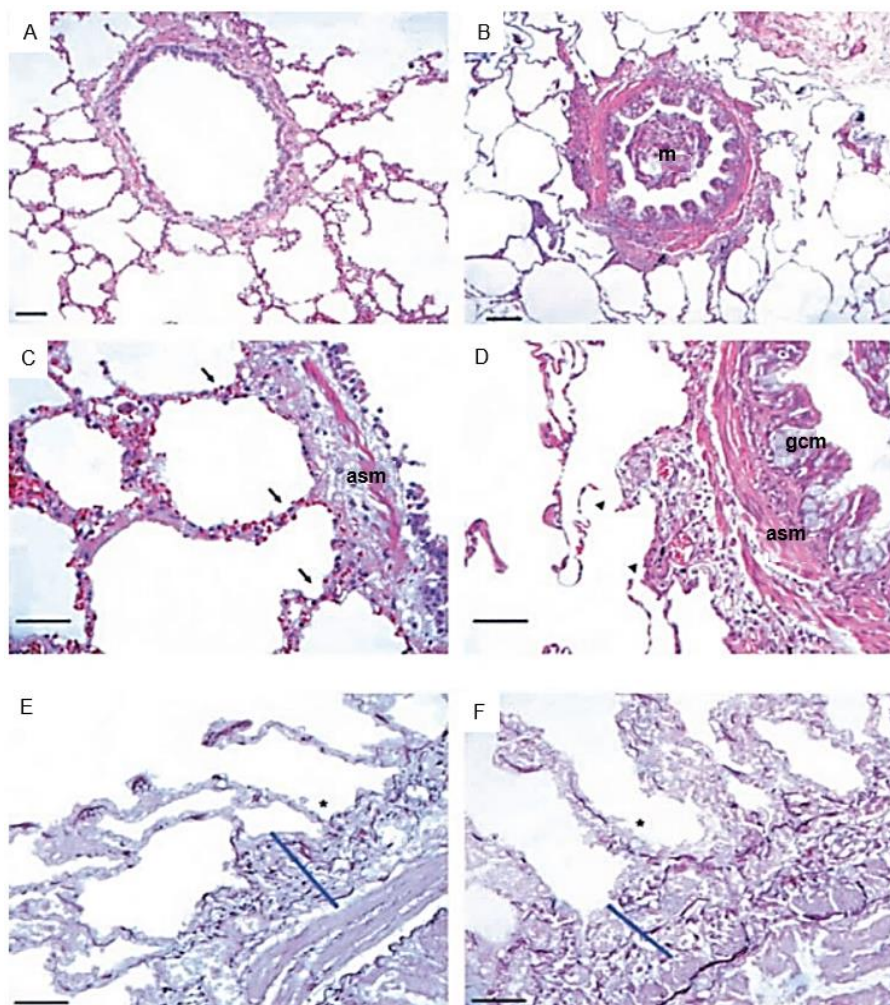
2.1.2. Cấu trúc nền ngoại bào thành đường thở (airway wall extracellular matrix, ECM)

Xuyên suốt trong cấu trúc thành đường thở, cấu trúc nền ngoại bào (ECM) liên kết các tế bào và góp phần tạo nên các tính chất cơ học của đường thở. ECM bao gồm rộng rãi ba thành phần, màng đáy, ma trận (matrix) kể bao gồm một mạng lưới giống như sợi nhỏ và ma trận xen giữa các tế bào thí dụ như giữa các tế bào cơ trơn [49]. Màng đáy nằm ngay bên dưới biểu mô và có cấu trúc gồm hai lá: lá nền và lá lưới, thường được gọi là màng đáy lưới (**hình 1**) [50]. Các cấu trúc nền kể đan xen và liên kết với nhau và với các cấu trúc khác nhau trong thành đường thở. Người ta ước tính trong cấu trúc nền ngoại bào có khoảng 300 loại protein khác nhau [51]. Tuy nhiên, có năm thành phần chính là: collagen, sợi đàn hồi (elastin), proteoglycan, metalloproteinase ma trận (MMP) và chất ức chế MMP (tissue inhibitors of MMP, TIMP) [52]. Collagen là thành phần có nhiều nhất trong số 5 loại trên và có độ bền căng kéo rất lớn. Ngược lại, sợi đàn hồi có độ bền căng kéo thấp nhưng độ đàn hồi cao [52]. Các sợi đàn hồi được cho là góp phần tạo nên tính đàn hồi của phổi. Gần đây, người ta đã chứng minh rằng độ cứng của ECM trong đường thở phụ thuộc vào kích thước đường thở, do đó ở những đường thở nhỏ hơn, ECM trở nên linh hoạt hơn [53]. Proteoglycan là thành phần quan trọng khác của ECM và có nhiều chức năng liên quan đến cấu trúc cụ thể của chúng. Chúng chiếm khoảng trống giữa các tế bào và tạo thành phức hợp với các thành phần khác của ECM. Ngoài ra, chúng còn đóng vai trò là nơi lưu trữ một số chất trung gian gây viêm [51]. MMP và TIMP có liên quan đến quá trình làm mới cấu trúc bình thường của ECM [33].

Phần lớn các thành phần của ECM được tạo ra bởi nguyên bào sợi và nguyên bào sợi cơ [54]. Tuy nhiên, cơ trơn đường thở (ASM) cũng có thể tạo ra các thành phần ECM [55,56]. Các tế bào biểu mô có thể kích thích sản xuất ECM thông qua việc giải phóng periostin kích thích sản xuất TGF- β (transforming growth factor beta) [17]. TGF- β là protein quan trọng nhất kích thích sản xuất các thành phần ECM bằng nguyên bào sợi [54]. ECM có một số chức năng. Đầu tiên là cung cấp cấu trúc và độ cứng cho thành đường thở. Thứ hai, ECM đóng vai trò như một chức năng dự trữ cho một loạt các chất trung gian gây viêm và các yếu tố tăng trưởng [51]. Do đó, ECM có vai trò quan trọng trong quá trình viêm và tái cấu trúc xảy ra trong bệnh hen [49]. Thứ ba, ECM đóng vai trò trong giao tiếp giữa các tế bào, tạo điều kiện thuận lợi cho việc di chuyển tế bào và truyền lực cơ học thông qua sự bám dính giữa tế bào với tế bào hoặc tế bào với ma trận của cấu trúc ECM [49,57,58]. Mặc dù hiểu biết về ECM đã được cải thiện trong những năm qua nhưng vẫn còn nhiều câu hỏi cần được giải đáp, đặc biệt là liên quan đến chức năng của ECM. Sự dày lên của màng đáy là một trong những thay đổi cấu trúc được mô tả phổ biến nhất trong đường thở của người mắc bệnh hen (**hình 2**) [59]. Sự thay đổi cấu trúc của ECM được cho là kết quả của sự tăng hoặc giảm sản xuất các thành phần ECM bởi nguyên bào sợi [54,60] và nguyên bào sợi cơ [61]. Quá trình tạo ra thay đổi có thể được thực hiện qua trung gian tế bào biểu mô [62], tế bào ASM [63] và tế bào viêm [64]. TGF- β là chất cảm ứng quan trọng nhất trong việc sản xuất ECM và mức độ TGF- β đã được chứng minh là tăng lên ở bệnh nhân hen [65]. Gần đây hơn, protein ngoại bào, fibulin 1c đã được đề xuất như một chất điều chỉnh quan trọng của quá trình tái cấu trúc và viêm [66].

Những thoái biến trong thành phần hoặc cấu trúc của ECM ở khu vực bên trong và bên ngoài thành đường thở [40,67] có thể làm biến đổi các đặc tính cơ sinh học của đường thở [52]. Hàm lượng collagen trong ECM tăng lên có thể dẫn đến cứng đường thở [53,68]. Thành đường thở trở nên cứng hơn sẽ tạo ra tải trọng lớn hơn chống lại sự rút ngắn của ASM và có thể có tác dụng bảo vệ chống lại sự thu hẹp đường thở do ASM [69,70]. Do đó, việc tu sửa ECM có thể là một cơ chế của đường thở để chống lại lực ASM tăng lên. Tuy nhiên, việc tu sửa và làm cứng ECM không chỉ cản trở việc rút ngắn cơ trơn mà có thể cũng làm cản trở việc dẫn ra của cơ. Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng bệnh nhân hen hít vào sâu không làm dẫn phế quản vào bảo vệ phế quản (bronchoprotective) được như ở những người khỏe mạnh [71,72]. Mặc dù cơ chế đằng sau tác dụng bảo vệ phế quản và dẫn phế quản khi hít sâu ở người không mắc hen vẫn chưa rõ ràng nhưng người ta cho rằng nó phụ thuộc vào khả năng trơ (refractoriness) của ASM, liên quan đến nhu mô phổi xung quanh sau khi cơ đã căng dẫn. Việc kéo dài hoặc dẫn ra khi hít vào này sau đó liên quan đến tính đàn hồi của đường thở. Nói cách khác, sự thay đổi áp lực xuyên phổi, do phổi phồng lên và xẹp xuống, khiến ASM dài ra hoặc ngắn lại. Độ cứng của thành đường thở tăng lên có thể dẫn đến việc truyền lực đến ASM ít hơn, suy giảm khả năng dẫn phế quản khi hít vào sâu hoặc khi thở bình thường, cũng như tăng tính nhạy cảm với co phế quản. Một nghiên cứu sử dụng các mẫu sinh thiết phế quản cho thấy có mối

liên quan giữa dẫn phế quản do hít vào sâu và một số thành phần của ECM [73]. Hơn nữa, một nghiên cứu gần đây cho thấy bản thân độ cứng của ECM tăng lên đã được chứng minh là làm tăng khả năng tạo lực bởi các tế bào ASM và thay đổi khả năng kết nối của các tế bào ASM [53]. Trên bệnh nhân hen tử vong, người ta đã quan sát thấy có sự kết hợp giảm thành phần và số lượng sợi đàn hồi (elastin) kết nối vào phế nang [74] (**hình 3**). Nhu mô tạo ra lực liên kết hướng ra ngoài tác động lên thành đường dẫn khí thông qua sự gắn kết giữa đường dẫn khí và phế nang. Những lực liên kết bên ngoài này góp phần tạo ra sự thông thoáng của đường thở. Sự tách rời đường thở - phế nang do sự thay đổi cấu trúc ở bên ngoài thành đường thở sẽ dẫn đến lực liên kết giảm đi và góp phần làm tăng sự thu hẹp đường thở do ASM rút ngắn [66,74,75].



Hình 3. (A và C) Đường thở nhỏ của đối tượng chứng. Vách phế nang gắn trực tiếp vào lớp ngoài của đường thở (mũi tên). (B và D) Đường thở nhỏ của người bệnh hen tử vong. Có thể thấy rõ sự tắc nghẽn chất nhầy (m), dị sản tế bào hình đài (gcm), lớp cơ trơn đường dẫn khí dày lên (asm) và viêm quanh phế quản. Các đầu mũi tên biểu thị phế nang bất thường hoặc bị vỡ ở vị trí tiếp giáp. (E) Nhuộm sợi đàn hồi ở thành ngoài (đường xanh) và vách quanh phế quản (dấu hoa thị) của đối tượng chứng. (F) Nhuộm sợi đàn hồi ở thành ngoài (đường màu xanh) và vách ngăn phế quản (dấu hoa thị) của một bệnh nhân hen tử vong. Hàm lượng sợi đàn hồi giảm so với (E). (Nguồn trích dẫn: Mauad T, Silva LF, Santos MA, et al. *Abnormal alveolar attachments with decreased elastic fiber content in distal lung in fatal asthma. Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 857–862).

tử vong. Hàm lượng sợi đàn hồi giảm so với (E). (Nguồn trích dẫn: Mauad T, Silva LF, Santos MA, et al. *Abnormal alveolar attachments with decreased elastic fiber content in distal lung in fatal asthma. Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 857–862).

Diện tích bên trong thành đường thở tăng lên do màng đáy lưới và lớp dưới niêm mạc dày lên sẽ góp phần làm đường thở bị thu hẹp quá mức khi ASM thu ngắn lại tạo ra sự lấn áp của thành đường thở vào lòng đường thở [76].

2.1.3. Cơ trơn đường thở (airway smooth muscle, ASM)

Hen được đặc trưng bởi sự thu hẹp đường thở hoặc tăng phản ứng đường thở (airway hyperresponsiveness, AHR) có thể đảo ngược. AHR có thể được chứng minh trong phòng xét nghiệm chức năng phổi bằng cách sử dụng thuốc hít, chất gây dị ứng hoặc chất kích thích dẫn đến co thắt ASM và có thể được đảo ngược bằng thuốc gây giãn ASM. Do đó, không có gì đáng ngạc nhiên khi ASM có lẽ là thành phần được thảo luận và nghiên cứu nhiều nhất về đường thở lớn và nhỏ trong bệnh hen. Mặc dù đã có nhiều nghiên cứu sâu rộng nhưng vẫn còn rất nhiều câu hỏi chưa được giải đáp liên quan đến cấu trúc và chức năng của ASM trong đường hô hấp nhỏ của bệnh nhân hen [33]. Ở khí quản, lớp ASM chạy ngang được giới hạn chủ yếu ở thành màng phía sau. Sau khi khí quản chia đôi, cơ trơn có với một tỷ lệ ngày càng lớn hơn phân bố theo chiều chu vi của đường thở xuống đến các tiểu phế quản màng (**hình 1**) [77]. Mặc dù thể tích và độ dày tuyệt đối của lớp ASM giảm ở các đường dẫn khí nhỏ, nhưng tỷ lệ độ dày của ASM so với tổng thể tích thành đường thở lại tăng [78]. Lượng ASM trong thành đường thở giảm đi ở các tiểu phế quản tận mặc dù các yếu tố có khả năng co thắt vẫn tồn tại ngay cả trong nhu mô phổi, chủ yếu ở các lỗ vào phế nang. Cần lưu ý rằng lớp cơ trơn không chỉ bao gồm tế bào cơ trơn mà còn có cả cấu trúc ECM, mạch máu, tế bào mast thường trú và (một số ít) tế bào viêm [79].

Ở người hen, cấu trúc của lớp ASM bị thay đổi. Điều này rõ ràng nhất ở đường thở lớn nhưng cũng có thể thấy ở đường thở nhỏ (**hình 1** và **2**) [33]. Mặc dù nhiều nghiên cứu đã quan sát thấy độ dày của lớp ASM tăng lên trong các đường thở nhỏ nhưng có vẻ như điều này chỉ xảy ra ở <50% trường hợp. Trong một nghiên cứu về bệnh hen gây tử vong ở trẻ em, người ta đã quan sát thấy độ dày ASM tăng không đáng kể ở đường hô hấp lớn nhưng không tăng ở đường hô hấp nhỏ [46]. Điều này cũng được quan sát thấy ở người lớn bị hen tử vong khi không có sự khác biệt đáng kể về diện tích ASM, so với các trường hợp đối chứng, ở đường thở rất nhỏ (<2 mm) [80]. Trong một nghiên cứu các trường hợp hen không gây tử vong và tử vong, Elliot và cs [15] nhận thấy rằng 41% trường hợp hen có đường thở nhỏ với độ dày của lớp ASM tăng lên. Chỉ có 6% trường hợp độ dày ASM tăng lên được quan sát thấy ở đường thở nhỏ mà không thấy ở đường thở lớn. Những quan sát này chỉ ra sự không đồng nhất của độ dày ASM trên khắp cây phế quản trong bệnh hen. Tuy nhiên do số lượng đường thở nhỏ là rất lớn, nhận xét chỉ dựa trên một số mẫu rất nhỏ từ các nghiên cứu chưa thể đủ để ngoại suy tính đồng nhất về biến đổi cơ trơn trong hen ở khu vực này [33].

Độ dày của lớp ASM tăng lên được cho là hậu quả của sự kết hợp giữa phì đại, tăng sản (**hình 2**), tăng tế bào viêm, tăng sinh mạch và tăng lắng đọng ECM [79]. Một số nghiên cứu đã cho thấy sự phì đại và tăng sản các tế bào ASM của đường hô hấp lớn và nhỏ ở bệnh nhân hen [15,22,40,81-83]. Có sự khác nhau khi nhận định về vị trí của phì đại và / hoặc tăng sản giữa các nghiên cứu. Một số nghiên cứu đã báo cáo tình trạng phì đại ASM ở đường hô hấp nhỏ của các trường hợp hen gây tử vong [22,81]. Nhưng ngược lại, một nghiên cứu khác cho thấy sự tăng sản tế bào ASM [82]. Sự không đồng nhất trong những phát hiện này có thể là kết quả của sự thay đổi

trong kỹ thuật đánh giá cấu trúc của lớp ASM [79]. Mặc dù có sự đồng thuận chung là độ dày của lớp ASM tăng lên ở bệnh nhân hen nhưng nguồn gốc của bệnh lý này vẫn chưa chắc chắn. Một giả thuyết cho rằng cơ trơn tăng lên là kết quả của tác động thúc đẩy, không xác định được mối liên hệ giữa viêm và tăng sinh tế bào cơ trơn [33,84]. Các cơ chế khác như giảm chết tế bào theo chương trình (apoptosis) các tế bào ASM, sự di chuyển và biệt hóa chuyển dạng của các tế bào không phải ASM (ví dụ như chuyển tiếp từ tế bào trung biểu mô) cũng được cho là các cơ chế có thể dẫn đến tăng sản ASM [38,85,86]. Ngoài ra, cũng có thể ASM tăng không phụ thuộc vào tình trạng viêm [87] và có thể xuất hiện ngay từ giai đoạn đầu đời bởi vì không có mối quan hệ giữa ASM tăng và thời gian mắc bệnh hen [88].

Trong nhiều năm qua đã có các cuộc tranh luận khá rộng rãi về vai trò chức năng của ASM đối với phổi khỏe mạnh [89-94]. Một số tác giả không tin rằng ASM có chức năng sinh lý quan trọng và gọi ASM giống như phần “phụ lục của phổi” (appendix of the lung) hoặc là “một tế bào bị hỏng” (a frustrated cell) [93,94]. Ngoài ra, có ý kiến cho rằng, vì bệnh nhân hen trải qua phẫu thuật tạo hình nhiệt phế quản không gặp vấn đề lâm sàng lâu dài nên ASM không có chức năng sinh lý [91]. Các tác giả khác đã đề xuất một số đặc tính chức năng có thể có của khả năng co ASM trong đường thở. Ví dụ, Mead [89] đã đề xuất rằng co hoặc giãn của ASM có thể liên quan đến việc làm sạch chất nhầy bằng cách điều chỉnh độ dày của lớp chất lỏng trên bề mặt đường thở. Trong một đánh giá do Cieri công bố [95], tác giả cho rằng ASM trong tiểu phế quản tận của động vật có vú đóng vai trò quan trọng trong việc giữ cho phế nang phồng lên ở thể tích phổi thấp và ASM có thể làm giảm tính không đồng nhất về thông khí - tưới máu bằng cách thu hẹp đường thở ở hai khu vực phổi ở đỉnh hoặc ở đáy trong các tình huống khác nhau. Hơn nữa, ASM được giao một vai trò quan trọng trong việc sản xuất các cytokine, chemokine, các yếu tố tăng trưởng và các thành phần ECM [96]. Do đó, vẫn còn tranh luận đáng kể không chỉ về sinh lý bình thường của ASM mà còn về nguồn gốc của ASM tăng lên ở bệnh nhân hen. Triệu chứng đặc trưng của bệnh hen là ho nhiều, khó thở, tức ngực và / hoặc thở khò khè. Về mặt sinh lý, điều này biểu hiện dưới dạng tăng phản ứng đường thở (thu hẹp đường thở quá mức và có thể đảo ngược) để đáp ứng với các kích thích kích hoạt co ASM. Trong những năm qua, nhiều nghiên cứu đã được thực hiện để kiểm tra vai trò của ASM trong việc gây hẹp đường thở quá mức. Phần lớn các nghiên cứu như trên được thực hiện *in vitro* bằng cách sử dụng các mẫu đường thở lớn của người hoặc động vật. Người ta đã chứng minh rằng ASM của người theo một số cách nhất định có thể so sánh với ASM của động vật và do đó kết quả của những nghiên cứu này có thể được sử dụng để đưa ra kết luận về ASM ở người. Chỉ có một số nghiên cứu tập trung vào các đặc tính cơ học của ASM ở đường thở nhỏ của bệnh nhân hen, chủ yếu là do khó lấy mẫu mô phổi từ bệnh nhân hen và những thách thức kỹ thuật khi nghiên cứu ASM của đường thở nhỏ một cách riêng biệt *in vivo* do kích thước nhỏ và khó tiếp cận của chúng. Tuy nhiên, cũng đã có những kết quả nghiên cứu đường thở nhỏ trong bệnh hen. Tăng co cơ trơn là giả thuyết ban đầu về cơ chế của AHR được quan sát thấy ở

bệnh nhân hen. Trong các nghiên cứu về đường hô hấp lớn của người bị hen, có bằng chứng trái ngược nhau về sự khác biệt về lực co tối đa giữa bệnh nhân hen và người không mắc bệnh hen [97-102] mà trong đó phần lớn các nghiên cứu này đã cho thấy không có sự khác biệt giữa các nhóm có và không có bệnh hen. Ở đường thở nhỏ, phần lớn các nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt về lực co cơ trơn [103-105]. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu, phản ứng co của ASM ở một bệnh nhân hen cao hơn đáng kể so với ASM ở những người không mắc bệnh hen [106].

Một quá trình có thể liên quan đến việc thu hẹp đường thở do ASM gây ra được gọi là thích ứng độ dài hoặc độ dẻo (plasticity) ASM. Đây là khả năng ASM tạo ra và duy trì lực tối ưu bằng cách điều chỉnh chức năng co của nó với các độ dài khác nhau [107]. Ở những người không mắc bệnh hen, khả năng thích ứng theo chiều dài của ASM liên tục bị thay đổi bởi chuyển động năng động của phổi trong quá trình thở bình thường. Ở những bệnh nhân mắc bệnh hen, người ta cho rằng có ít biến động về chiều dài làm nhiễu loạn khả năng tạo lực do xơ cứng hoặc (một phần) do sự tách rời đường thở - phế nang, như đã đề cập ở trên trong nội dung ECM [107]. Thích ứng lực là một cơ chế khác qua đó lực co có thể được tăng lên. Đặc điểm này của ASM lần đầu tiên được mô tả bởi Bosse và cs [108]. Các tác giả đã chỉ ra rằng trong các đoạn khí quản của cừu, trương lực cơ bản (basal tone) của ASM tăng lên khi tiếp xúc với acetylcholine, dẫn đến sự gia tăng tổng lực co của ASM phụ thuộc vào thời gian [108]. Trong một nghiên cứu mô hình tiếp theo, họ đã chỉ ra rằng việc thích ứng lực có thể dẫn đến tình trạng gia tăng thu hẹp đường thở ở bất kỳ thể hệ nào của đường thở [109] và rằng sự thích ứng lực này có thể đảo ngược sau khi loại bỏ chất chủ vận co thắt. Có ý kiến cho rằng các chất gây co thắt có nguồn gốc từ viêm ở những người mắc bệnh hen dẫn đến tăng trương lực cơ bản của ASM. Trương lực cơ bản tăng lên sau đó có thể dẫn đến sự thích ứng với lực (tăng trương lực) và cuối cùng dẫn tới co thắt phế quản quá mức.

Bên cạnh những thay đổi về lực co, các đặc tính khác của ASM trong hen (khả năng rút ngắn tối đa và tốc độ rút ngắn) có thể đóng vai trò trong việc thu hẹp đường thở quá mức. Có ý kiến cho rằng việc tăng thời gian rút ngắn tối đa của ASM có thể là một tính năng như vậy. Mitchell và cs [110] quan sát thấy trong các phế quản của đường hô hấp ngoại biên khi gây nhạy cảm thụ động mức độ rút ngắn ASM tối đa ở bệnh nhân hen lớn hơn đáng kể so với những người không mắc bệnh hen. Trong ASM thu được thông qua sinh thiết nội phế quản của bệnh nhân hen [111] và mô hình hen sử dụng khí quản cừu [112], người ta thấy có tăng sự rút ngắn tối đa của ASM. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu khác về đường hô hấp lớn ở bệnh nhân hen, không thấy sự khác biệt về thời gian rút ngắn tối đa [97]. Nghiên cứu của Mitchell và cs như đã nói [110] cũng phát hiện ra rằng tốc độ rút ngắn của ASM tăng lên đáng kể ở đường thở ngoại vi. Trong mô hình hen ở ngựa [113], người ta đã chứng minh rằng tốc độ rút ngắn tối đa của ASM ở ngoại biên lớn hơn đáng kể so với nhóm đối chứng và so với tốc độ rút ngắn tối đa của ASM ở khí quản. Phần lớn các nghiên cứu về đường hô hấp lớn cho thấy không có sự khác biệt về tốc độ rút ngắn giữa người mắc và

không mắc bệnh hen [98,103]. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu khác đã chỉ ra rằng tốc độ rút ngắn của các tế bào cơ trơn phế quản từ đường thở lớn của bệnh nhân hen đã tăng lên đáng kể [111]. Solway và cs [114] cho rằng những thay đổi xảy ra trong tốc độ rút ngắn có thể ảnh hưởng đến sự dẫn ra của ASM khi hít vào sâu. Họ lý luận rằng tốc độ rút ngắn của ASM tăng lên ở bệnh nhân hen cho phép ASM trở lại trạng thái dẫn dài trước đó nhanh hơn và từ đó rút ngắn hơn để đáp ứng với kích thích gây co [114].

Như đã trình bày trong phần ECM (2.1.2), hiệu ứng dẫn phế quản hoặc bảo vệ phế quản khi hít vào sâu bị suy giảm ở bệnh nhân hen [71,72]. Một nghiên cứu trên phổi bò cho thấy đường thở nhỏ có khả năng đàn hồi cao gấp hai lần so với đường thở lớn hơn khi chịu dao động của lực xuyên thành [115]. Trong nghiên cứu này, độ đàn hồi của đường thở nhỏ tăng lên đã dẫn đến sự căng ra của ASM lớn hơn và sau đó phục hồi tốt hơn sau khi gây co thất phế quản [115]. Giảm khả năng căng ra của ASM trên bệnh nhân hen có thể là kết quả của sự cứng lại hoặc (một phần) sự tách rời đường thở - phế nang. Lực đặt lên ASM làm cơ dẫn ra là không đủ để đảo ngược hoàn toàn tình trạng co cơ phế quản do bệnh gây ra [116].

Sự gia tăng khối lượng (mass) ASM ở bệnh nhân hen [22,27,40,47,81,82,88,117] và việc tạo ra lực liên quan của nó có thể là yếu tố góp phần quan trọng nhất gây ra tình trạng thu hẹp đường thở quá mức quan sát thấy ở bệnh hen. Sự gia tăng thu hẹp đường thở tối đa ở bệnh nhân hen gây ra bởi các kích thích làm co ASM trực tiếp hoặc gián tiếp [118]. Sự co ASM góp phần nhiều nhất vào việc tăng sức đề kháng sau khi gây co thất phế quản [119]. Các nghiên cứu cũng đã chỉ ra rằng thể tích ASM trong thành đường thở có liên quan đến việc thu hẹp lòng đường thở tối đa [120] chứng minh rằng ASM được tái cấu trúc vẫn giữ được các đặc tính cơ của nó và có khả năng vượt qua tải lực có thể tăng lên trong một đường thở được tái cấu trúc. Ngoài ra, ngay cả khi ASM rút ngắn bình thường cũng sẽ làm tăng thu hẹp lòng đường thở do tác động chiếm không gian của thành đường thở đã bị tái cấu trúc (bao gồm cả ASM) [80]. Hiệu ứng này được ước tính dẫn đến sự gia tăng gấp 37 lần sức cản của đường thở nhỏ <2mm so với nhóm đối chứng mặc dù không có sự gia tăng đáng kể khối lượng cơ. Mức độ nhạy cảm với chất chủ vận cơ trơn phế quản dạng hít (histamine hoặc methacholine) và mức độ nhạy cảm của đường thở với một dị nguyên nào đó đều là yếu tố dự đoán độc lập diễn biến xấu trong hen và viêm dị ứng trong hen có thể là “môi trường xấu” để ASM tăng khối lượng và làm thu hẹp lòng đường thở trong hen [86,109].

2.2. Trong COPD

Mối quan hệ giữa bệnh đường hô hấp và khí phế thũng, những yếu tố bệnh học quan trọng trong COPD, được thảo luận lần đầu tiên vào thế kỷ 19. Năm 1819, René Laënnec công nhận viêm phế quản mạn tính và khí thũng là những tình trạng cùng tồn tại [121], và William Gairdner (1850) đã thảo luận về tác động của những thay đổi

đối với đường hô hấp xa và mối quan hệ với bệnh khí phế thũng [122], đặt nền móng cho sự hiểu biết hiện tại của chúng ta về mối quan hệ giữa SAD và khí phế thũng.

Bằng chứng mô bệnh học của SAD trong COPD đã có vào giữa thế kỷ 20. Đặc điểm nổi bật của những nghiên cứu này báo cáo là sự không đồng nhất của những thay đổi được ghi nhận, bao gồm viêm, xơ hóa, thu hẹp, dẫn và tắc nghẽn các tiểu phế quản. Leopold và Gough [123] báo cáo thu hẹp 60% số tiểu phế quản thông khí vào vùng tổn thương khí phế thũng trung tâm tiểu thùy. McLean [124] và sau đó là Hogg và cs [1] đã báo cáo chất nhầy bị tắc trong đường thở nhỏ gây tổn thương khí phế thũng. Sự mất đi sự gắn kết của phế nang, kết nối xuyên tâm với các đường dẫn khí nhỏ như nan hoa của bánh xe, cũng giảm ở mô khí phế thũng. Điều này có thể làm giảm độ thông thoáng của đường thở và khiến đường thở dễ bị xẹp hơn khi thở ra. Nhìn chung, những thay đổi này có thể làm giảm luồng khí, tăng thông khí chậm và do đó làm giảm khả năng thông khí. Năm 1965, Macklem và cs đo áp lực phế quản trong quá trình thực hiện thao tác hô hấp ở bệnh nhân khí phế thũng và ở người khỏe mạnh [125]. Đường dẫn khí nhỏ được xác định là vị trí gây tắc nghẽn luồng khí ở bệnh nhân khí phế thũng. Những quan sát này đã được mở rộng trong nghiên cứu mang tính bước ngoặt của Hogg, Macklem và Thurlbeck vào năm 1968 bằng cách sử dụng kỹ thuật đặt ống thông ngược dòng trong phổi đã được cắt bỏ từ 5 bệnh nhân đối chứng và 7 bệnh nhân khí phế thũng [1]. Đường thở nhỏ (< 2 mm) chiếm khoảng 25% tổng sức cản đường thở ở nhóm đối chứng khỏe mạnh. Tổng sức cản đường thở ở phổi của bệnh nhân khí phế thũng đã tăng lên so với nhóm đối chứng, chủ yếu là do sức cản đường thở nhỏ tăng lên tới 40 lần. Điều này có thể được giải thích bằng sự thay đổi sức cản có mối tương quan nghịch với lũy thừa 4 của việc giảm bán kính đường thở [126]. Nút nhầy, viêm, xơ hóa và tắc nghẽn các tiểu phế quản nhỏ là những đặc điểm mô bệnh học ở những bệnh nhân này. Trên cơ sở này, thuật ngữ “bệnh đường hô hấp nhỏ” (“small airways disease, SAD) đã được đề xuất để mô tả những thay đổi trên. Tuy nhiên, từ trước đó, mức độ không đồng nhất cao trong bệnh lý mô đã được nhận xét bởi Heppleston và Leopold [127], những người cho rằng cần thiết phải nhận định một cách hài hòa thời gian nghiên cứu trong đánh giá bệnh lý khí phế thũng với đặc điểm tổn thương đường thở nhỏ ở giai đoạn sớm hay giai đoạn muộn, khi mà phổi bị phá hủy rộng hơn. Đề xuất sâu sắc này là phù hợp với mối quan tâm hiện nay trong việc nghiên cứu “COPD sớm” [128]. Mead gọi đường thở nhỏ là vùng “yên tĩnh”, trong đó SAD tạo ra được tình trạng tắc nghẽn đường thở xác nhận được bằng phép đo phế dung ký có thể phải mất thời gian nhiều năm [129], dẫn đến việc chẩn đoán COPD bị trì hoãn.

2.2.1. Tái cấu trúc niêm mạc đường thở

Các nghiên cứu chi tiết sử dụng nhiều kỹ thuật mô bệnh học và hình ảnh học đã giúp nâng cao hiểu biết của chúng ta về bản chất của SAD trong COPD. Các đường thở nhỏ có thể được coi là hệ thống dẫn khí, được hình thành bởi các tiểu phế quản và ống phế nang [130]. Đường thở nhỏ trong COPD có sự tái cấu trúc rõ rệt, với độ dày tổng thể của thành đường thở tăng lên so với những người hút thuốc không bị giới

hạn luồng khí [131]. Sự gia tăng độ dày thành này bắt nguồn từ sự thay đổi biểu mô, nút nhầy, tăng mật độ tế bào viêm, tăng sản cơ trơn và xơ hóa.

Tái tạo đường thở là quá trình lành vết thương để đáp ứng với tổn thương do khói thuốc lá, vi-rút, vi khuẩn, v.v. Việc lành vết thương được điều hòa chặt chẽ bởi sự tương tác giữa phản ứng miễn dịch với các kích thích và với việc sửa chữa, tái cấu trúc ngoại bào của nguyên bào sợi cơ (myofibroblasts) [132]. Các nguyên bào sợi cơ phần lớn có nguồn gốc từ các nguyên bào xơ (fibroblasts) dưới biểu mô, bao quanh các tế bào biểu mô. Cấu trúc nền ngoại bào (ECM) bị phá hủy bởi các enzyme phân giải protein, thí dụ như metalloproteinase, để thiết lập lại sự cân bằng nội môi của mô. Tuy nhiên, do khả năng tái tạo của mô phổi hạn chế nên quá trình này thường để lại sẹo. Nguyên bào sợi cơ trải qua quá trình tự chết (apoptosis) để ngăn ngừa sẹo quá mức và tái cấu trúc xơ hóa. Tuy nhiên, quá trình này có thể dẫn đến sự thay đổi vĩnh viễn cấu trúc mô [133].

Biểu mô hô hấp khái quát gồm bốn loại tế bào: tế bào đáy, tế bào lông chuyển, tế bào tiết và tế bào trung gian (intermediate cell) [134]. Sau chấn thương, cần phải tái biểu mô với các loại tế bào biệt hóa để khôi phục chức năng bình thường. Tuy nhiên, sự tái cấu trúc biểu mô bất thường xảy ra trong COPD với những thay đổi phổ biến bao gồm dị sản tế bào hình đài, tăng sản tế bào đáy và dị sản vảy. Những thay đổi này thường xuyên hơn ở đường thở nhỏ trên bệnh nhân COPD so với những người chứng [135,136].

Các tế bào nền hoạt động với vai trò là tế bào tiền thân của các tế bào lông chuyển và chế tiết trong quá trình tái cấu trúc biểu mô [134,137], nhưng hút thuốc lá đã làm thay đổi chương trình phiên mã của tế bào này, gây ra quá trình sửa chữa bất thường [137]. EMT (Chuyển tiếp biểu mô - trung mô, epithelial–mesenchymal transition) là một quá trình sinh lý bệnh thiết yếu trong COPD và đóng vai trò quan trọng trong việc tái cấu trúc đường thở, xơ hóa và biến đổi ác tính) dường như tồn tại dai dẳng ở biểu mô đường thở nhỏ của COPD. Các dấu ấn nguyên bào sợi cơ, actin và vimentin cơ trơn α , tăng lên trong các tế bào biểu mô đường thở nhỏ COPD so với nhóm đối chứng không hút thuốc, và điều này tương quan nghịch với giới hạn luồng khí [138,139]. Mức độ của các protein trong các mối nối liên kết tế bào-tế bào biểu mô trong COPD cũng bị giảm [140].

Những thay đổi ở biểu mô phế quản có thể làm thay đổi sự tương tác giữa cơ thể chủ và vi khuẩn. Ví dụ, khói thuốc lá làm tăng sự biểu hiện thụ thể yếu tố kích hoạt tiểu cầu, thúc đẩy *Haemophilus influenzae* (NTHi) và *Streptococcus pneumoniae* bám dính lên các tế bào biểu mô phế quản [141]. Hơn nữa, các tế bào biểu mô phế quản COPD tạo ra lượng peptide kháng khuẩn, defensin-2 và S100A7 thấp hơn, khi nuôi cấy chúng cùng với *Human rhinovirus*, *Pseudomonas aeruginosa* hoặc NTHi, so với nhóm đối chứng [142,143]. Ngoài ra còn có sự giảm globulin miễn dịch niêm mạc (IgA) [135]. Các điều kiện môi trường trong đường hô hấp nhỏ của COPD như vậy

đường như tạo điều kiện cho vi khuẩn gây bệnh xâm nhập, có thể gây viêm và tổn thương mô thêm.

Xơ hóa xảy ra ở các đường dẫn khí nhỏ của COPD, với độ dày của từng khoang niêm mạc tăng lên và tăng lắng đọng protein trong cấu trúc nền ngoại bào (ECM). Mỗi lớp niêm mạc là một mạng lưới các protein bao gồm collagens, laminin và proteoglycan. Eurlings và cs cho thấy có tăng đáng kể mức tổng lượng collagen trong thành đường thở nhỏ của bệnh nhân COPD GOLD giai đoạn II và giai đoạn IV so với nhóm chứng hút thuốc [144]. Tương tự, Kranenburg và cs đã chứng minh có sự gia tăng collagens I, III và IV ở màng đáy và collagens I và III ở lớp đệm (lamina propria) và lớp vỏ (adventitia) niêm mạc phế quản của bệnh nhân COPD so với nhóm chứng hút thuốc [145]. Các protein khác tăng lên trong niêm mạc đường thở nhỏ của COPD, bao gồm laminin, tenascin và fibronectin [145,146].

Protein ECM tương tác với các tế bào miễn dịch để điều chỉnh sự di chuyển và bài tiết cytokine. Ví dụ, đại thực bào, bạch cầu đa nhân trung tính và tế bào lympho đều biểu hiện thụ thể laminin [147]. Khi tương tác với laminin 111 *in vitro*, bạch cầu đa nhân trung tính giải phóng lượng yếu tố hoại tử u-alpha (TNF- α) và protein viêm beta₁ đại thực bào cao hơn [148,149] và đại thực bào giải phóng lượng TNF- α và matrix metalloproteinase-9 cao hơn [150,151]. Điều thú vị là laminin cũng đã được chứng minh là có tác dụng điều chỉnh tích cực chức năng thực bào của đại thực bào [151]. Do đó, thành phần ECM bị thay đổi trong đường thở nhỏ của COPD có thể ảnh hưởng đến hoạt động của tế bào đáp ứng miễn dịch. Những thay đổi của ECM cũng có thể ảnh hưởng đến tương tác giữa cơ thể chủ và vi khuẩn. Ví dụ, NTHi và *Moraxella catarrhalis* liên kết với laminin [152,153] và *Moraxella catarrhalis* liên kết với collagen [154]. Những protein cấu trúc này đóng vai trò là nơi bám dính của vi khuẩn và có hoạt tính diệt khuẩn. Cụ thể, collagen VI liên kết và tiêu diệt *Moraxella catarrhalis* [155]. Những thay đổi của ECM trong COPD tác động như thế nào đến tương tác giữa cơ thể chủ và vi khuẩn cần được nghiên cứu thêm. Độ bám dính tăng lên kết hợp với hoạt động diệt khuẩn giảm có mối liên hệ chắc chắn với sự gia tăng vi khuẩn quần cư, đây có thể là nguyên nhân dẫn đến tiến triển sớm của SAD trong COPD [128].

2.2.2. Nút nhầy nội lòng phế quản

Số lượng đường dẫn khí nhỏ bị nút nhầy tăng lên ở bệnh nhân COPD và tương ứng với mức độ nặng của bệnh [131]. Hơn nữa, tắc nghẽn chất nhầy đường thở nhỏ đã được chứng minh là có liên quan đến tử vong sớm ở những bệnh nhân bị khí thũng nặng được điều trị bằng phẫu thuật giảm thể tích phổi [156]. Sự tăng tiết chất nhầy có thể gây ra rối loạn chức năng đường thở nhỏ bằng cách cản trở luồng không khí đi qua hoặc là nơi chứa các vi sinh vật gây bệnh, thúc đẩy quá trình viêm và phá hủy mô. Bản thân việc hút thuốc lá gây ra những thay đổi bệnh lý liên quan đến tăng tiết chất nhầy, có sự phì đại tuyến nhầy nhiều hơn [157], phì đại, tăng sản tế bào hình đài ở đường hô hấp lớn [158] và tăng sản, chuyển sản tế bào hình đài ở đường hô hấp

nhỏ [131,159,160] ở những người đang hút thuốc so với những người không hút thuốc.

Chất nhày là một hỗn hợp động chứa các tế bào miễn dịch, dịch tiết của tế bào, muối, lipid và protein bao gồm enzyme và các chất trung gian gây viêm. Thành phần của chất nhày thay đổi theo tín hiệu từ môi trường. Điều này được minh họa bằng những thay đổi quan sát thấy trong các đợt cấp của COPD, theo đó số lượng bạch cầu đa nhân trung tính trong đờm và mức độ phối tử chemokine dạng C-X-C 8 (CXCL₈), interleukin-17A (IL-17A), TNF- α và IL-1 β tăng lên so với trạng thái ổn định [161-163]. Glycoprotein được tìm thấy trong chất nhày, có đặc tính nhớt - đàn hồi góp phần tạo nên đặc tính sinh lý của chất nhày. Trong điều kiện bình thường, hàm lượng chất nhày trong đờm khoảng 2–5%. Tuy nhiên, sự gia tăng nồng độ chất nhày có thể làm thay đổi tính chất sinh lý của đờm [164], làm cho vi nhung mao khó di chuyển chất nhày dọc theo đường hô hấp.

Khói thuốc lá làm ngắn chiều dài vi nhung mao trong đường hô hấp nhỏ và điều này càng trở nên xấu đi trên bệnh nhân COPD [165]. Điều này một phần có thể là do sự gia tăng hiện tượng tự thực (ciliophagy), một quá trình trong đó chiều dài vi nhung mao bị rút ngắn để đáp ứng với việc tiếp xúc với khói thuốc lá do cơ chế phụ thuộc vào quá trình tự thực [166]. Tần số dao động của vi nhung mao ở bệnh nhân COPD giảm so với những người hút thuốc khỏe mạnh [167]. Chức năng vi nhung mao giảm cũng sẽ làm giảm sự di chuyển của chất nhày dọc theo đường hô hấp.

Bằng chứng về mối quan hệ giữa tăng tiết chất nhày và bản thân bệnh COPD (chứ không phải hút thuốc lá) chưa rõ ràng, với một số nghiên cứu cho thấy có sự khác biệt hoặc không có sự khác biệt về số lượng tế bào hình đài trong đường thở nhỏ giữa những người hút thuốc khỏe mạnh và bệnh nhân COPD [135,168-170]. Thurlbeck và cs đã báo cáo rằng chỉ những người bị cả viêm phế quản mạn tính và khí phế thũng, mà không phải những người chỉ bị viêm phế quản mạn tính, đã tăng số lượng tế bào hình đài so với nhóm chứng hút thuốc [170]. Điều này cho thấy mức độ biến chất tế bào hình đài ở đường thở nhỏ có thể liên quan đến mức độ phá hủy nhu mô [171]

Điều thú vị là, nồng độ chất nhày mucin5AC (MUC5AC) và mucin5B (MUC5B) trong đờm tăng ở bệnh nhân COPD so với những người hút thuốc khỏe mạnh và có tương quan với mức độ nặng của bệnh [172,173]. Hơn nữa, biểu hiện ở biểu mô của MUC5AC và nồng độ MUC5B trong lòng đường thở tăng lên ở các tiểu phế quản không có tuyến dưới niêm mạc ở bệnh nhân COPD so với nhóm chứng hút thuốc và không hút thuốc [169]. Các yếu tố kích hoạt sản xuất chất nhày từ biểu mô đường thở có liên quan đến sinh bệnh học COPD bao gồm *Rhinovirus* [11:64–66], NTHi và *Pseudomonas aeruginosa* [174-177]. Các nghiên cứu trên chuột đã chứng minh tình trạng khí phế thũng, viêm và dị sản tế bào hình đài ở đường thở nhỏ sau khi tiếp xúc với khói thuốc lá và NTHi nặng hơn so với từng kích thích đơn lẻ [178,179]. Do đó, có

thể suy diễn rằng có khả năng là sự kết hợp giữa hút thuốc lá mạn tính và phơi nhiễm vi khuẩn góp phần gây bệnh SAD ở bệnh nhân COPD.

Tăng dị sản tế bào hình đài có liên quan đến giảm nồng độ IgA bài tiết (SIgA) (được sản xuất bởi các tương bào dưới biểu mô và được di chuyển qua biểu mô phế quản tới bề mặt) bao phủ bề mặt đường thở nhỏ ở bệnh nhân COPD [135]. Hơn nữa, những đường dẫn khí này có hàm lượng RNA ribosome 16S của vi khuẩn tăng lên. SIgA rất quan trọng trong việc bảo vệ vật chủ ở bề mặt niêm mạc và do đó, sự mất mát SIgA sẽ làm tăng khả năng bị nhiễm trùng.

Như vậy, bằng chứng cho thấy hai yếu tố quan trọng có thể dẫn đến việc chứa vi khuẩn gây bệnh trong đường thở của COPD: Giảm độ thanh thải của chất nhầy và giảm hoạt động chống vi khuẩn của chất nhầy. Những thay đổi này có thể thúc đẩy sự xâm nhập của vi khuẩn vào đường thở và làm tăng tình trạng viêm. Điều này có khả năng thúc đẩy sự tiến triển của SAD, kể cả ở giai đoạn đầu của COPD.

2.2.3. Thâm nhập tế bào đáp ứng miễn dịch:

Từ tác động của khói thuốc lá, một quá trình đáp ứng viêm và miễn dịch hình thành trong đường thở [180]. Các nghiên cứu báo cáo rằng số lượng tế bào miễn dịch tăng hơn nữa trong đường thở nhỏ của bệnh nhân COPD so với những người không hút thuốc và người hút thuốc mà không bị tắc nghẽn luồng khí. Saetta và cs đã chứng minh sự gia tăng số lượng cụm đại thực bào biệt hóa (CD) 68+ và tế bào T CD8+ trong biểu mô và tế bào T CD8+ trong lớp đệm của đường thở nhỏ người bị COPD so với người không hút thuốc và người hút thuốc không COPD [168,181]. Hơn nữa, một nghiên cứu sau đó cho thấy sự xâm nhập các tế bào đáp ứng miễn dịch kể trên cao hơn ở những bệnh nhân COPD nặng so với những bệnh nhân COPD nhẹ [182]. Ngược lại, không có sự gia tăng số lượng bạch cầu đa nhân trung tính ở đường thở nhỏ trên bệnh nhân COPD trong cả ba nghiên cứu [168,181,182].

Năm 2004, Hogg và cs đã thực hiện một cách tiếp cận kỹ thuật khác để nghiên cứu sự xâm nhập của tế bào miễn dịch vào đường hô hấp nhỏ [131]. Các tác giả ghi nhận có tình trạng gia tăng tình trạng viêm tương quan thuận với tăng đại thực bào, bạch cầu đa nhân trung tính, tế bào B CD20+ trong khi mức độ nặng COPD tương quan thuận với tăng tế bào T CD4+ và CD8+. Sau những nghiên cứu sơ bộ này, đã có một số báo cáo số lượng đại thực bào, bạch cầu đa nhân trung tính, tế bào T CD4+ và CD8+ tăng lên trong đường thở nhỏ của COPD [135,136,171]. Những nghiên cứu trên cho thấy rõ ràng là có một số mâu thuẫn giữa các nghiên cứu liên quan đến việc tế bào miễn dịch nào tăng lên trong đường hô hấp nhỏ của COPD. Có hai yếu tố kỹ thuật chính cần xem xét khi diễn giải những dữ liệu này. Đầu tiên là khoang đường thở (compartment) nào là nơi báo cáo định lượng. Ví dụ, trong hai nghiên cứu riêng biệt của Saetta và cs, chúng ta có thể thấy các đại thực bào tăng lên trong biểu mô [168] nhưng không tăng trong lớp đệm [181] trên bệnh nhân COPD so với nhóm chứng. Ngược lại, bạch cầu đa nhân trung tính không tăng ở biểu mô hoặc lớp đệm nhưng lại tăng ở cơ trơn của bệnh nhân COPD trong một nghiên cứu sau đó [183].

Điều này nhấn mạnh sự cần thiết phải xem xét từng khoang đường thở khi đánh giá sự xâm nhập của tế bào miễn dịch. Điều quan trọng tiếp theo là cần cân nhắc là số lượng tế bào viêm hiện diện rất khác nhau giữa các đường thở trong cùng một bệnh nhân, điều này có thể liên quan đến mức độ và loại tái cấu trúc đường thở hiện diện ở đó, cũng khác nhau giữa các đường thở trong cùng một bệnh nhân [131]. Có bằng chứng cho thấy một số loại bệnh lý nhất định có thể liên quan đến sự xâm nhập tế bào miễn dịch đặc hiệu. Ví dụ, số lượng tế bào T CD3+, CD4+ và CD8+ dường như có mối tương quan với tăng sản tế bào hình đài và dị sản vảy ở đường thở nhỏ COPD [136,184]. Như vậy, đặc điểm xâm nhập tế bào viêm có thể có liên quan tới đặc điểm tái cấu trúc đường thở.

Số lượng cấu trúc nang bạch huyết dưới biểu mô (Bronchus - Associated Lymphoid Tissue, BALT) liên quan đến đường thở nhỏ tăng theo mức độ nặng của COPD [131]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu đã thất bại trong việc lập lại các phát hiện trên, có thể liên quan đến việc mẫu nghiên cứu chỉ gồm COPD nhẹ đến trung bình [185]. Một yếu tố khác cần xem xét là việc sử dụng corticosteroid, có liên quan đến số lượng nang bạch huyết thấp hơn [156]. Những nang bạch huyết này bao gồm các trung tâm mầm phản ứng với các tế bào lympho B trưởng thành và có số lượng rất ít trong phổi người khỏe mạnh [186]. Sự hiện diện của các cấu trúc bạch huyết này cho thấy trên đường thở, đáp ứng miễn dịch thu được có khuynh hướng mạn tính đã hình thành.

2.2.4. Mối liên quan giữa bệnh đường thở nhỏ và khí phế thũng

Khí phế thũng trung tâm tiểu thùy có liên quan chặt chẽ với phơi nhiễm khói thuốc và khác biệt với khí phế thũng toàn tiểu thùy (tình trạng bệnh lý có liên quan đặc biệt đến tình trạng thiếu hụt α 1-antitrypsin) và khí thũng cạnh vách ngăn [187]. Khí phế thũng trung tâm tiểu thùy ảnh hưởng đến các tiểu thùy phổi cấp 2, là những đơn vị cấu trúc phổi không đều, đa diện được xác định bởi vách ngăn gian tiểu thùy và được cấp máu bởi một nhánh động mạch phổi và phế quản tiền tiểu phế quản tận.

Sự mất đi và tái cấu trúc của các tiểu phế quản tận và tiểu phế quản chuyển tiếp trong mô phổi không bị ảnh hưởng bởi khí phế thũng cung cấp thêm bằng chứng cho thấy SAD có trước các tổn thương khí phế thũng. Có lẽ thông khí hỗ trợ thông qua các kênh bàng hệ trong phế quản và trong phế nang giúp bảo tồn các vùng trao đổi khí ở xa lúc ban đầu cho đến khi cuối cùng những vùng này cũng không chống chịu nổi trước sự phá hủy. Sự gia tăng tình trạng viêm trong đợt cấp làm trầm trọng thêm tình trạng mất thăng bằng protease / antiprotease, dẫn tới tăng phá hủy cấu trúc nền ngoại bào phổi (ECM) ở khu vực trao đổi khí [188]. Các đợt cấp của COPD có thể kết hợp với tác động của việc tăng tiết chất nhầy, tăng độ quán và từ đó giảm dịch chuyển chất nhầy trong lòng đường thở và làm bít kín lòng đường thở nhỏ.

2.2.5. Tăng phản ứng đường thở nhỏ trong COPD

Viêm mạn tính trong COPD gây ra những thay đổi về cấu trúc làm thu hẹp đường thở nhỏ và đặc biệt là phế khí thũng. Người ta cho rằng mất chức năng phổi và tăng phản

ứng đường thở (airway hyperreactivity, AHR) có thể là kết quả của việc tái cấu trúc đường thở nhỏ, bao gồm tăng khối lượng cơ trơn đường thở và do mất độ đàn hồi do tổn thương nhu mô [131,189-191]. Những thay đổi về cấu trúc này có thể khác nhau giữa các bệnh nhân, tùy thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau [131]. Trong nghiên cứu Lung Health Study trên bệnh nhân COPD [192] các tác giả kết luận AHR phổ biến ở những bệnh nhân mắc COPD từ nhẹ đến trung bình, biểu hiện với tỷ lệ 1/4 và xác định một nhóm nhỏ bệnh nhân có nguy cơ tiến triển bệnh và tử vong cao hơn. AHR có thể đại diện cho một loạt kiểu hình chòng lấp giữa hen và COPD. Mặc dù giả thuyết về mối quan hệ giữa thay đổi cấu trúc và AHR đã tồn tại trong nhiều thập kỷ nhưng vẫn còn thiếu bằng chứng về mối quan hệ trực tiếp giữa những thay đổi cấu trúc trong phổi với chức năng đường hô hấp nhỏ. Đo lường cơ học đường thở trong các lát cắt phổi chính xác (precision-cut lung slices, PCLS) bằng kính hiển vi hỗ trợ video *ex vivo* [193,194] là công cụ hữu ích trong việc nghiên cứu tác động của những thay đổi cấu trúc đến khả năng đáp ứng của đường thở. Một trong các nghiên cứu bằng phương pháp trên cho thấy khả năng đáp ứng của đường thở nhỏ với carbachol và serotonin được tăng cường ở chuột sau khi tiếp xúc lâu dài với khói thuốc lá trong cơ thể sống, điều này có liên quan đến việc tăng hàm lượng actin cơ trơn anpha (α -SMA) của thành đường thở [195]. Trong một nghiên cứu trên lợn thí nghiệm, Harm Maarsingh và cs (năm 2019) [196] kết luận nguyên nhân của AHR dường như không phải do tăng khối lượng cơ trơn đường thở mà liên quan đến việc giảm lực co rút của nhu mô và giảm độ cứng thụ động của vách đường thở.

3. CHẨN ĐOÁN, ĐÁNH GIÁ BỆNH ĐƯỜNG THỞ NHỎ TẮC NGHẼN

3.1. Trong Hen

3.1.1. Nhận thức về tắc nghẽn đường thở nhỏ trong hen

Những khác biệt sinh lý giữa đường thở lớn và nhỏ cho phép phát triển các tiêu chí để phát hiện tắc nghẽn đường thở nhỏ. Với tiêu chí khí cạm (còn gọi là bẫy khí, air trapping) Peter T. Macklem năm 1998 cho rằng tình trạng ứ khí trong phổi bình thường xảy ra do đóng các đường dẫn khí nhỏ nhưng còn chưa rõ ràng cơ chế này là nguyên nhân gây ra tình trạng ứ khí trong tình trạng bệnh [8]. Ở tất cả các trường hợp phổi bình thường, đường cong lưu lượng - thể tích (flow–volume curve) phụ thuộc vào đậm độ khí (density - dependent) (density, đặc tính mô tả khối lượng phân tử trong một đơn vị thể tích) [197,198]. Có sự tăng lưu lượng thở ra tối đa khi thở 80% khí heli với 20% oxy và đồng thời giảm sức cản phổi [198]. Ở những bệnh nhân bị tắc nghẽn đường thở không hồi phục, hít thở 80% khí heli và 20% oxy có thể dẫn đến tăng sức cản vì hỗn hợp này có độ nhớt (viscosity, đặc tính cản trở dòng chảy) lớn hơn không khí. Sức cản dòng khí kiểu lớp phụ thuộc vào độ nhớt, do đó khi có dòng khí kiểu lớp phát triển đầy đủ thì sức cản sẽ tăng lên một chút. Ở trẻ em mắc bệnh hen, Wood và Bryan đã chứng minh rằng tất cả các bệnh nhi đều tăng lưu lượng thở ra tối đa khi đậm độ khí giảm [197] do đó, có vẻ như trong bệnh hen ở trẻ em, vùng gây ra hạn chế lưu lượng nằm ở đường dẫn khí lớn hơn, nơi lưu lượng phụ thuộc vào đậm độ

khí thở. Despas và cs (năm 1972) cho thấy người lớn mắc bệnh hen được chia thành hai nhóm: nhóm phản ứng với hỗn hợp heli / oxy và nhóm không phản ứng [198]. Sau đó, Antic [199] (năm 1976) cho thấy những đối tượng không hút thuốc bị hen không biến chứng nhiễm trùng đường hô hấp hoặc ho mạn tính là những người có phản ứng. Nhưng ở những người không hút thuốc và bị nhiễm trùng tái phát, có khoảng 50% khả năng không phản ứng. Tỷ lệ cao nhất những người không phản ứng là ở những người hen hút thuốc bị nhiễm trùng tái phát với ho mạn tính và khạc đờm [199]. Do đó, hút thuốc dường như là yếu tố chính trong việc chuyển đổi bệnh nhân hen từ những người phản ứng với hạn chế lưu lượng ở đường thở lớn thành những người không phản ứng với tắc nghẽn đường thở nhỏ. Một vấn đề với cách lập luận này là có mối tương quan kém giữa phản ứng của bệnh nhân về lưu lượng thở ra tối đa với phản ứng về sức cản phổi [198,200]. Một trong những lý do là có các yếu tố khác nhau đang cùng được đánh giá trên hai xét nghiệm: Lưu lượng thở ra tối đa chỉ đo sức cản của đường thở giữa phế nang và các đoạn có giới hạn lưu lượng và không bị ảnh hưởng bởi các cấu trúc hạ lưu như thanh môn và đường hô hấp trên. Nếu các đoạn có giới hạn dòng khí nằm ở ngoại vi, tác động của các đường dẫn khí lớn sẽ không phát hiện được, ngay cả khi có sự tắc nghẽn đáng kể ở đó. Tuy nhiên, việc đo tổng sức cản phổi lại cho biết sức cản của toàn bộ đường thở từ miệng đến các ống phế nang và nó cũng bao gồm cả độ nhớt của mô (tissue viscance). Những khác biệt trong những gì đang được đo có thể giải thích tại sao ảnh hưởng của đậm độ khí lên lưu lượng thở ra tối đa không tương quan với ảnh hưởng của nó lên sức cản phổi.

Xét nghiệm đánh giá ảnh hưởng của tắc nghẽn đường thở nhỏ đến sự phân bố thông khí có đặc tính đàn hồi và lực cản dòng khí bình thường đã được thực hiện bằng cách đo sự phụ thuộc tần số của độ dẫn nở phổi động (dynamic compliance) [201]. Woolcock và cs đã sử dụng thành công phương pháp này để chứng minh rằng những người hút thuốc thực sự bị tắc nghẽn đường hô hấp nhỏ [201], và hiện nay người ta đã xác định rõ ràng rằng sự tắc nghẽn được tìm thấy ở khu vực đường hô hấp này trên những người hút thuốc lá.

3.1.2. Hiện tượng đóng đường thở

Từ nhiều năm trước đây, King và cs đã phát triển một phương pháp đánh giá khả năng đóng đường thở bằng cách sử dụng Technegas [202], đây là một loại khí có một số đặc tính vượt trội. Nó có các đặc tính giữa khí và khí dung (aerosol, trạng thái huyền phù trong môi trường khí) và có xu hướng bám vào mô phổi. Nó có thể được gắn nhãn ^{99m}Tc (một chất đồng vị phóng xạ Technetium bền vững) để có thể đo được sự phân bố của khí trong phổi bằng phương pháp chụp cắt lớp vi tính phát xạ đơn photon, rồi sau đó xác định vị trí của khí hít vào trong phổi. Từ quá trình quét đường truyền, có thể thu được đường viền và thể tích của phổi. Khi chồng hình ảnh phát xạ trong quá trình quét đường truyền, người ta có thể đo được vị trí của một lượng Technegas hít vào từ thể tích cặn (**hình 4**). Ở phổi bình thường, Technegas được hít vào các vùng phổi phía trên vì, như đã trình bày ở phần trên, đường dẫn khí ở đáy phổi bị đóng lại ở mức thể tích cặn [203]. Hơn nữa, phương pháp sử dụng Technegas đã chứng minh

rằng mức độ đóng đường thở cơ bản tăng theo tuổi như nhiều nghiên cứu trước đó ghi nhận [204]. Ngược lại, ở những bệnh nhân mắc bệnh hen, các vùng phổi không được thông khí có hình nêm cho thấy sự tắc nghẽn của một số đường thở lớn so với người bình thường. Ở những bệnh nhân hen khác, nhiều vùng không được thông khí có vẻ phân bố không theo từng khu vực, cho thấy việc đóng đường thở xảy ra ở các đường thở nhỏ. Sau khi sử dụng methacholine, King và cs đã tìm thấy những vùng đóng đường thở lớn hình nêm [205]. Vì vậy, chướng ngại đường hô hấp lớn có thể bị đóng trong bệnh hen. Hơn nữa, hai nghiên cứu được thực hiện cách nhau vài tuần ở cùng một bệnh nhân hen chỉ ra rằng cùng một đường thở đều đóng cả hai lần. Việc đóng đường thở lớn có thể được gây ra ở bệnh nhân hen và nó có xu hướng tái phát ở cùng đường thở. Tuy nhiên, trong trường hợp không sử dụng thuốc kích thích phế quản thì rất có thể tình trạng ứ khí bệnh lý trong hen là kết quả của việc đóng đường thở nhỏ chứ không phải đường thở lớn [8].



Hình 4. Hình minh họa áp dụng kỹ thuật xác định thể tích phổi bằng chụp cắt lớp phát xạ đơn photon Technegas trong nghiên cứu của Gregory G. King và cs. Các lát của hình ảnh phát xạ và truyền từ một người bình thường (27 tuổi). Ảnh phát xạ thu được xác định đường viền phổi (hình trái). Ảnh phát xạ sau khi áp dụng ngưỡng để xác định thể tích phổi được thông khí LVvent (hình giữa). Xếp chồng hai hình thể hiện các vùng phổi bị ảnh hưởng bởi việc đóng đường thở dưới dạng vùng màu xám trong đường viền phổi (hình phải). (Nguồn trích dẫn: King, Eberl, Salome, et al.: *Differences in Airway Closure between Normal and Asthmatic Subjects. Am J Respir Crit Care Med Vol 158. pp 1900–1906, 19*).

Tại sao đường thở đóng quá mức trong bệnh hen? Đây là một câu hỏi thú vị. Câu trả lời rõ ràng là sự co cơ trơn. Nhưng Woolcock và cs đã thất bại trong việc tạo ra bẫy khí ở chó ngay cả khi sức cản đường thở nhỏ tăng lên rõ rệt sau khi kích thích thần kinh phế vị [206,207]. Chỉ khi kích thích phế vị được kết hợp với phong tỏa giao cảm beta thì mới có hiện tượng bẫy khí. Chỉ riêng sự co thắt đường thở lớn không gây ra bẫy khí ở bất kỳ trường hợp nào. Vì vậy, ứ khí trong hen có thể là do bất thường của chất diện hoạt do dịch tiết viêm hoặc sản xuất quá nhiều chất nhầy. Do đường dẫn khí nhỏ có bán kính nhỏ nên điều này gần như chắc chắn sẽ dẫn đến đóng các tiểu phế quản trong bệnh hen [8].

Hiện tượng khí cạm có phải là dấu hiệu tắc nghẽn đường thở nhỏ trong bệnh hen không? Đây là một câu hỏi quan trọng và cần được trả lời, vì tình trạng bẫy khí do chất chủ vận cơ trơn gây ra có thể hoàn toàn khác với những thay đổi về FEV₁ ở bệnh nhân hen. Ở một số bệnh nhân, FEV₁ giảm do FVC giảm, trong khi ở những

bệnh nhân khác FEV₁ giảm với ít thay đổi về FVC [208]. Mức độ bẫy khí gây ra, được đo bằng mức giảm FVC, rất khác nhau ở những bệnh nhân mắc bệnh hen và nó lớn hơn nhiều so với lượng nhỏ bẫy khí gây ra ở phổi bình thường.

Không có mối tương quan giữa nồng độ của chất chủ vận làm giảm 20% FEV₁ (PC₂₀) và mức giảm FVC ở PC₂₀ [208]. Như vậy, kết luận không thể khác được trong trường hợp này là PC₂₀ và mức giảm FVC là hai thông số hoàn toàn khác nhau, không tương quan. Trong trường hợp sử dụng mức độ mà giảm FVC để đánh giá sự đóng đường thở mà việc đóng đường thở là mức độ thu hẹp đường thở tối đa có thể xảy ra, thì việc giảm FVC là sự đo lường mức độ thu hẹp đường thở quá mức. Bởi vì thu hẹp đường thở quá mức được cho là nghiêm trọng nhất trong số các bất thường sinh lý bệnh ở bệnh hen, nên FVC đáp ứng với thuốc chủ vận cơ trơn được khuyến khích đo thay vì FEV₁. Sự giảm FVC ở PC₂₀ là thước đo trực tiếp cho việc thu hẹp đường thở quá mức và là xét nghiệm tốt nhất và dễ dàng nhất về chức năng đường thở nhỏ trong bệnh hen.

3.1.3. Chẩn đoán chức năng đường thở nhỏ

Có một số xét nghiệm chức năng phổi có thể được sử dụng để đánh giá chức năng đường thở nhỏ trong bệnh phổi. Đo phế dung ký là kỹ thuật được sử dụng phổ biến nhất để đo chức năng phổi trong thực hành lâm sàng hàng ngày và được tiêu chuẩn hóa tốt, phổ biến rộng rãi và có khả năng đo lại nhiều lần. Thở tích thở ra gắng sức ở 1 giây (FEV₁) thường được sử dụng làm kết cục nghiên cứu (end-point) trong các thử nghiệm lâm sàng, nhưng thông số này không nhạy lắm với những thay đổi nhỏ của đường thở nhỏ. Các chỉ số đo phế dung được cho là nhạy cảm hơn với những thay đổi trong đường thở nhỏ là lưu lượng thở ra gắng sức ở mức 25–75% và 75% dung tích sống gắng sức. Một cách khác để đánh giá chức năng đường thở nhỏ ở bệnh nhân hen là sử dụng xét nghiệm rửa trôi (hay thải trừ, washout tests).

Thử nghiệm rửa trôi trong một hoặc nhiều nhịp thở đánh giá tính không đồng nhất trong phân bố thông khí bằng cách kiểm tra độ thanh thải của khí trơ, thường là nitơ, qua một hoặc nhiều nhịp thở [116]. Các chỉ số bắt nguồn từ đường cong thanh thải (ví dụ: chỉ số thanh thải phổi, chỉ số dẫn khí hoặc chỉ số thông khí không đồng nhất qua ống phế nang phổi, lung clearance index, index of conductive, index of acinar ventilation inhomogene) có thể giúp xác định vị trí và xác định những thay đổi về cấu trúc, những dấu hiệu góp phần vào nhận định tính không đồng nhất của thông khí. Thử nghiệm rửa trôi có thể lặp lại và nhạy cảm với những thay đổi nhỏ.

Một kỹ thuật tương đối mới để đánh giá sức cản trong đường thở nhỏ là sử dụng phép đo dao động xung. Với kỹ thuật này, sự dao động của luồng không khí ở các tần số khác nhau được sử dụng để xác định sức cản ở phổi trung tâm và ở ngoại biên, bao gồm cả các đường dẫn khí nhỏ. Những dao động này được tạo ra bởi loa và những thay đổi về áp suất cũng như luồng khí được đo tại ống ngậm. Đo dao động xung là một kỹ thuật dễ sử dụng, không xâm lấn và không cần nỗ lực từ người được đo. Để đánh giá đường thở nhỏ độc lập với đường hô hấp lớn, độ chính xác chuẩn

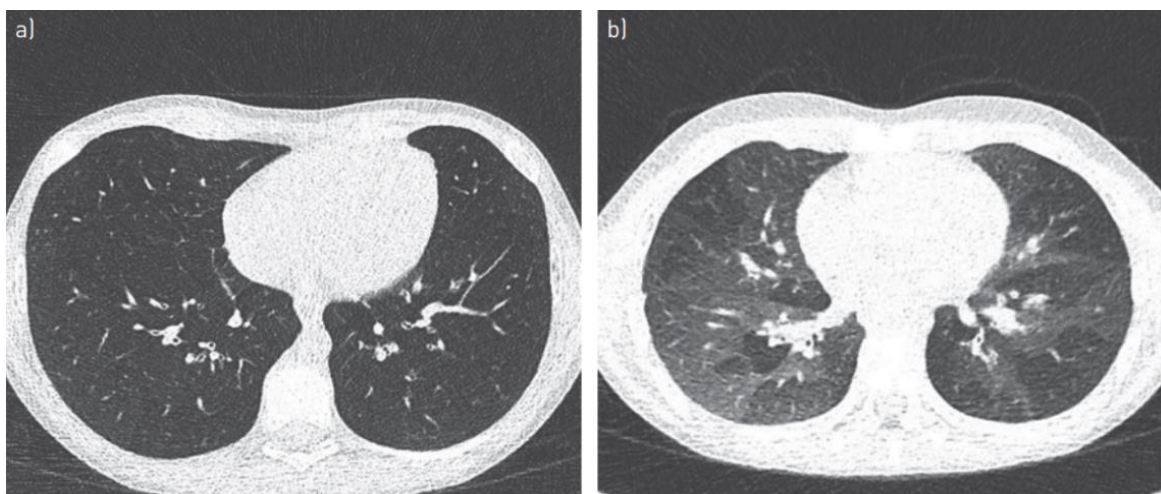
đoán của các kỹ thuật này vẫn còn đang tranh cãi và vẫn chưa có tiêu chuẩn vàng được chấp nhận rộng rãi [33, 209,210].

3.1.4. Chẩn đoán hình ảnh

Hầu hết các nghiên cứu đường hô hấp nhỏ nói trên đều nghiên cứu hoạt động của các thành phần biệt lập của đường hô hấp nhỏ *in vitro*. Trong những năm gần đây, các phương pháp chẩn đoán hình ảnh ngày càng được sử dụng và phát triển để thu thập hiểu biết về cấu trúc và chức năng của các đường dẫn khí nhỏ trong phổi *in vivo*. Bằng cách kết hợp những phát hiện của các thành phần biệt lập và phương thức xử lý hình ảnh trong mô hình (models), các nhà nghiên cứu đã cố gắng rút ra và dự đoán hoạt động của các đường thở nhỏ trong cơ thể. Cách tiếp cận này đã dẫn đến những hiểu biết mới và quan trọng về đường dẫn khí nhỏ.

Trong thời kỳ đầu, chụp cắt lớp vi tính ngực (CT) không thể nhìn thấy được các đường thở nhỏ vì kích thước của chúng thấp hơn độ phân giải của máy chụp CT. Nhờ sự phát triển của máy quét CT có độ phân giải cao cùng với các kỹ thuật tái tạo tiên tiến, hiện nay có thể thấy được đường thở trong phạm vi đường kính 1 mm bằng cách sử dụng các giao thức (protocol) liều thấp. Hình ảnh CT thu được trong quá trình nín thở ở thì hít vào hoàn toàn có thể cung cấp thông tin chi tiết về quá trình tạo đường thở và kích thước thành đường thở (**hình 5**) [211]. Ở bệnh nhân COPD được phẫu thuật, người ta đã chứng minh rằng kích thước đường thở được đo bằng CT trước phẫu thuật tương quan với kích thước đường thở được đo về mặt mô học [212]. Trong bệnh hen, người ta thấy thành đường thở, đo được trên CT, dày hơn so với người khỏe mạnh. Hơn nữa, người ta cũng đã chứng minh rằng độ dày thành đường thở tăng lên được quan sát trên CT có liên quan đến thể tích thở ra gắng sức trong 1 giây thấp hơn và nguy cơ đợt cấp cao hơn [211,313]. Hình ảnh CT tĩnh thu được trong thì thở ra có thể hiển thị các vùng giảm đậm độ phổi (low attenuation areas, LAA) được cho là phản ánh tổn thương đường thở nhỏ. Những vùng đậm độ thấp này mô tả các vùng phổi trong tình trạng bẫy khí và/hoặc giảm tưới máu, do đóng sớm các đường dẫn khí nhỏ trong thì thở ra và giảm thông khí dẫn đến giảm tưới máu. Trong các nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân hen, vùng đậm độ thấp có liên quan đến thời gian mắc bệnh, đợt kịch phát hen, tắc nghẽn luồng khí và viêm [214]. Do đó, các vùng đậm độ thấp có thể được sử dụng trong các nghiên cứu lâm sàng như một thước đo kết quả để đánh giá hiệu quả của việc điều trị nhắm vào đường thở nhỏ [215]. Cần có các giao thức CT được tiêu chuẩn hóa tốt và phần mềm vi tính phân tích hình ảnh tự động, nhạy cảm để đo kích thước đường thở và các vùng có đậm độ thấp có khả năng cung cấp thông tin hữu ích, tương quan với thông tin lâm sàng. Hạn chế của CT ngực là

tiếp xúc với bức xạ, điều này hạn chế số lượng CT có thể được thực hiện để theo dõi và sử dụng trong đánh giá động.



Hình 5. Chụp cắt lớp vi tính ngực dưới hướng dẫn của máy đo phế dung (spirometer-guided chest computed tomography) ở bệnh nhân hen nặng. a) CT ngực thì hít vào cho thấy thành đường thở dày lên rõ ràng. b) CT ngực thì thở ra ở cùng một bệnh nhân cho thấy các vùng có tỷ trọng thấp trên diện rộng. (Nguồn trích dẫn: van den Bosch WB, James AL, Tiddens HAWM. *Structure and function of small airways in asthma patients revisited. Eur Respir Rev* 2021; 30: 200186).

Chụp cộng hưởng từ (MRI) là phương pháp hình ảnh học thay thế không có bức xạ cho CT, có thể cung cấp cho chúng ta thông tin về cấu trúc và chức năng của phổi. Các khiếm khuyết về thông khí hoặc sự không đồng nhất về thông khí có thể thấy bằng MRI sử dụng khí siêu phân cực (hyperpolarised gases) [216] hoặc sau khi thở ra đến mức thể tích cận. Các phương thức hình ảnh khác, chẳng hạn như chụp CT phát xạ đơn photon và chụp cắt lớp phát xạ positron, cũng có thể được sử dụng trong chụp ảnh thông khí. Các khiếm khuyết về thông khí được cho là đại diện cho các vùng phân bố khí hoặc không khí không đồng nhất và bất thường. Người ta đưa ra giả thuyết rằng sự không đồng nhất hoặc khiếm khuyết về thông khí tương ứng với các vùng trong phổi không được thông khí tốt [217]. Người ta đã chứng minh rằng sự hiện diện của các khiếm khuyết thông khí, thường được quan sát thấy ở bệnh nhân hen, là do đường thở bị đóng không đồng nhất hoặc do đường thở nhỏ bị thu hẹp [218]. Người ta cũng đã chứng minh rằng các khiếm khuyết về thông khí vẫn tồn tại theo thời gian [219-221]. Các khiếm khuyết về thông khí ở bệnh nhân hen có thể giải quyết sau khi gây co thắt phế quản rất có thể là do sự phân phối lại luồng khí, dẫn đến các vùng thông khí kém nhận được nhiều khí hơn và ngược lại [220]. Có ý kiến cho rằng nếu khiếm khuyết thông khí tồn tại trong một thời gian dài, người ta có thể dự đoán rằng tình trạng xẹp phổi sẽ xảy ra ở những vùng này [221]. Do đó, có thể có dạng hình ảnh đóng một phần hoặc ngắt quãng xuất hiện ở những bệnh nhân có khiếm khuyết thông khí kéo dài hoặc những khu vực này được thông khí thông qua thông khí bàng hệ [222]. Khiếm khuyết thông khí có liên quan đến mức độ nặng của bệnh [217,223-225], chỉ số thanh thải phổi [225] và trên phép đo phế dung ký [217,224]. Trong một bài viết tổng quan năm 2021, Wytse B. van den Bosch [33] cho rằng hen là một tình huống bệnh lý (condition) không đồng nhất và do vậy không có một cơ chế

sinh bệnh giống nhau trong hen, trong đó bệnh đường thở nhỏ trong hen nên xem là một kiểu hình và cần được nghiên cứu.

3.1.5. Khác biệt giữa COPD và tình trạng chồng lớp (ACO)

Sự chồng chéo giữa hen và COPD đã thu hút được nhiều sự chú ý trong thời gian gần đây. Trong một nghiên cứu của Masato Karayama và cs năm 2019 [226] đánh giá sức cản, phản ứng đường thở và dữ liệu chụp cắt lớp vi tính ba chiều được thực hiện ở 167 bệnh nhân COPD. Trong số đó, 43 bệnh nhân được chẩn đoán hen ACO. Trong số 124 bệnh nhân mắc COPD không ACO, 86 bệnh nhân có tiền sử hút thuốc và hạn chế luồng khí tương đương với những bệnh nhân mắc ACO được chọn bằng phương pháp bắt cặp. Diện tích nội lòng (intraluminal area, Ai) và độ dày thành (wall thickness, WT) của phế quản thế hệ thứ ba đến thứ sáu được đo và điều chỉnh theo diện tích bề mặt cơ thể (body surface area, BSA), cụ thể là: BSA, Ai/BSA và WT/ \sqrt{BSA} . Bệnh nhân ACO có sức cản đường dẫn khí và phản ứng đường thở cao hơn khi thở bình thường, nhưng khoảng cách khác biệt giữa thì hít vào và thở ra nhỏ hơn so với những bệnh nhân COPD bắt cặp tương ứng. Bệnh nhân ACO có WT/ \sqrt{BSA} (căn bậc 2 của BSA) lớn hơn ở phế quản thế hệ thứ ba đến thứ tư, Ai/BSA nhỏ hơn ở phế quản thế hệ thứ năm đến thế hệ thứ sáu và ít thay đổi khí phế thũng hơn so với bệnh nhân mắc COPD tương ứng. Ngay cả khi bệnh nhân ACO và bệnh nhân COPD đều có tiền sử hút thuốc và hạn chế luồng khí cố định như nhau, họ vẫn có các đặc điểm sinh lý và hình thái khác nhau ở đường thở. Các tác giả kết luận bệnh nhân ACO có sức cản và phản ứng đường thở cao hơn khi thở bình thường và khoảng cách khác biệt giữa thì hít vào và thở ra nhỏ hơn so với bệnh nhân COPD. Trong phân tích 3D-CT, bệnh nhân ACO có độ dày thành phế quản lớn hơn, lòng phế quản thu nhỏ hơn và ít khí phế thũng hơn so với bệnh nhân mắc COPD. Sự khác biệt về sinh lý và hình thái giữa ACO và COPD có thể giúp hiểu một phần và phân biệt dưới góc độ sinh bệnh học hai bệnh này.

3.2. Trong COPD

Do ở đường thở nhỏ, lưu thông khí chậm nên khu vực này dễ bị tổn thương hơn khi có các hạt độc hại và tác nhân vi sinh gây bệnh xâm nhập. Với cấu trúc thành không có sụn nên đường thở cũng dễ bị thu hẹp hơn ở khu vực này. Ở bệnh nhân COPD, đường thở ngoại vi, chứ không phải đường thở gần, là nơi xảy ra cản trở luồng khí chủ yếu [227]. Đường thở nhỏ của bệnh nhân COPD có nhiều tổn thương khác nhau do các quá trình tái cấu trúc đường thở, tắc nghẽn chất nhầy và thâm nhiễm bạch cầu đa nhân trung tính, tế bào lympho, và do vậy, cuối cùng lòng của đường thở nhỏ thu hẹp. Hơn nữa, mức độ viêm, độ dày thành đường thở và số lượng đường thở nhỏ đều có tương quan với mức độ nặng của bệnh [171]. Ngoài ra, rối loạn chức năng đường thở nhỏ có liên quan chặt chẽ đến một số nhóm bệnh nhân COPD nhất định, những người tiếp xúc với bụi-khói khí độc hại và những người có biểu hiện lâm sàng nặng hơn và thường xuyên có đợt cấp [228]. Do đó, việc nhận biết sớm rối loạn chức

năng đường thở nhỏ và bắt đầu sớm liệu pháp nhắm mục tiêu đường thở nhỏ có ý nghĩa rất lớn.

3.2.1. Đo phế dung ký

Phế dung ký (spirometry) là phương pháp được sử dụng phổ biến nhất trong đánh giá thông khí phổi. Các chỉ số lưu lượng thở ra gắng sức (forced expiratory flow, FEF) 50%, FEF_{75%} và FEF_{25-75%} [còn được gọi là lưu lượng thở ra ở khoảng giữa tối đa (maximum midexpiratory flow, MMEF)], được sử dụng thường xuyên nhất để đánh giá chức năng của đường thở nhỏ. Hiện nay người ta thường chấp nhận rằng có rối loạn chức năng đường thở nhỏ khi hai trong số ba chỉ số trên thấp hơn giá trị dự đoán là 65% [229]. Người ta cho thấy rằng MMEF có thể được sử dụng để sàng lọc những bệnh nhân nghi ngờ mắc COPD sớm khi có các triệu chứng lâm sàng nhưng việc kiểm tra chức năng phổi của họ vẫn chưa phát hiện ra sự hiện diện của giới hạn luồng khí dai dẳng, và cho thấy rằng MMEF có thể được sử dụng như một chỉ báo về rối loạn chức năng đường thở nhỏ trong COPD giai đoạn sớm [230]. Các chỉ số này rất dễ thực hiện nhưng MMEF dựa vào phép đo dung tích sống gắng sức (FVC), với độ lặp lại và độ nhạy kém. Tuy nhiên, có một mối tương quan nhỏ giữa MMEF và các chỉ số khác, chẳng hạn như khí cặn và viêm đường hô hấp nhỏ được xác định bằng sinh thiết phổi thu được qua nội soi phế quản. Hiệp hội Lồng ngực Hoa Kỳ không ủng hộ việc chỉ sử dụng chỉ số này để xác định bệnh đường hô hấp nhỏ [229]. Ngoài ra, so với MMEF, có rất nhiều chỉ số khác về chức năng đường thở nhỏ với độ chính xác và độ nhạy cao hơn. Thể tích thở ra gắng sức (FEV) trong 3 giây (FEV₃)/FVC và phần không khí không thở ra trong 3 giây đầu tiên (1- FEV₃/FVC) có mối tương quan đáng kể với khí cặn và tình trạng căng phòng phổi [231]. Ngoài ra, FEV₁/FEV₆ và FEV₃/FEV₆ nhạy hơn FEV₁/FVC trong việc phát hiện giới hạn luồng khí sớm [232]. Hơn nữa, tỷ lệ FVC và dung tích sống chậm (SCV) có thể là một dấu hiệu thay thế cho tình trạng xẹp đường thở nhỏ [233].

3.2.2. Phế thân ký (plethysmography)

Đây là phương pháp đánh giá các thể tích phổi không thể đo trực tiếp bằng phế dung ký. Thể tích khí dự trữ (RV) và RV / tổng thể tích phổi (TLC) thường được sử dụng để đánh giá chức năng đường thở nhỏ và cung cấp thông tin chính xác về tình trạng khí cặn và tình trạng căng phòng phổi qua mức. Hiện nay người ta thường chấp nhận rằng có rối loạn chức năng đường thở nhỏ khi RV >120% giá trị dự đoán hoặc RV/TLC >35% [234]. Hơn nữa, các nghiên cứu đã chỉ ra rằng RV và RV/TLC có liên quan chặt chẽ với mức độ viêm ở đường thở nhỏ [235]. Phương pháp này có ưu điểm là thao tác đơn giản, chính xác tốt hơn, độ lặp lại cao.

3.2.3. Đo dao động xung ký (Impulse oscillometry, IOS).

IOS, dựa trên kỹ thuật dao động cưỡng bức, là một phương pháp mới đơn giản và không xâm lấn để đánh giá chức năng phổi và có thể được sử dụng để đánh giá đường thở nhỏ. Các thông số IOS, chẳng hạn như tổng sức cản đường thở (R₅), sức cản đường thở trung tâm (R₂₀), điện dung ngoại vi (peripheral capacitance), tần số

cộng hưởng (resonant frequency, F_{res}) và vùng phản ứng (reactance area, AX), có mối tương quan đáng kể với $FEF_{25-75\%}$, đặc biệt là F_{res} , nhạy hơn so với $FEF_{25-75\%}$ trong chẩn đoán rối loạn chức năng đường thở nhỏ [236]. Ở những bệnh nhân COPD và nghiện thuốc lá nặng, F_{res} và $R_5 R_{20}$ có mối tương quan đáng kể với diện tích đường thở nhỏ được đo bằng chụp cắt lớp kết hợp quang học nội lòng phế quản (intrabronchial optical coherence tomography) [237]. Ngoài ra, IOS còn có thể được sử dụng để đánh giá mức độ nặng của COPD, phân biệt vị trí tắc nghẽn, phân biệt hen với COPD và đánh giá hiệu quả điều trị [238]. Phương pháp đo mới này có một số ưu điểm so với các phương pháp khác. Một trong những ưu điểm lớn nhất là nó không cần sự nỗ lực của người được đo (thiết bị chụp hình di động, do người dùng vận hành, để hướng dẫn và sử dụng).

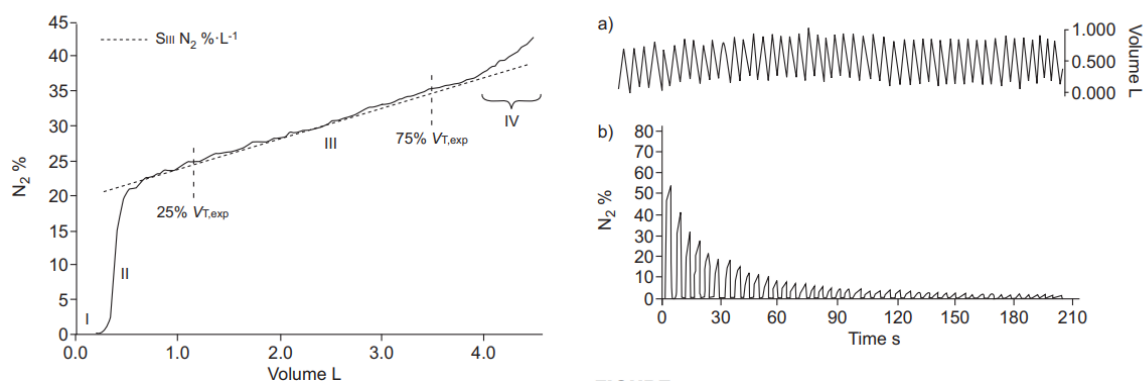
3.2.4. Kỹ thuật rửa trôi khí (gas washout)

Kỹ thuật này đã được sử dụng trong thực hành lâm sàng trong nhiều năm. Nitơ là loại khí được sử dụng phổ biến nhất và trong những năm gần đây, ngày càng có nhiều sự quan tâm đến hệ thống rửa với khí heli.

Kỹ thuật rửa trôi nitơ trong một hơi thở (single breath nitrogen washout, SBNW) sử dụng nguyên lý bảo toàn năng lượng. Trong quá trình này, bệnh nhân hít oxy 100% và sau đó nitơ chứa trong phế nang dần dần được “rửa” sạch và pha loãng, do đó tạo ra một đường cong biểu thị nồng độ nitơ. Theo nồng độ nitơ trong không khí thở ra, sự phân bố không khí trong phổi được phân tích. Điều này có thể phản ánh các chức năng đường thở nhỏ của thể tích đóng (closed volume, CV), dung tích đóng (closing capacity, CC) và độ dốc pha thứ ba III (third phase slope III, SIII). CV đề cập đến lượng khí còn lại khi bắt đầu đóng đường thở nhỏ. Ở những người khỏe mạnh, tình trạng tắc nghẽn đường thở nhỏ xảy ra gần RV. CC là tổng số CV và RV. Một nghiên cứu chỉ ra rằng sự gia tăng CV và CC ở bệnh nhân COPD có liên quan đến tình trạng ứ khí do đường thở nhỏ đóng sớm. SIII đề cập đến độ dốc của giai đoạn thứ ba của đường cong, thường là một đường cong trơn với xu hướng tăng nhẹ và cung cấp thông tin về tính không đồng nhất trong phân bố thông khí [239]. Ở bệnh nhân COPD, SIII biểu hiện tăng rõ rệt, liên quan đến thông khí phổi không đồng nhất, hơn nữa, SIII tương quan với $FEV_1\%$, RV/TLC và khả năng khuếch tán carbon monoxide (DLCO) [240].

Kỹ thuật rửa trôi nitơ trong nhiều lần thở (multiple breath nitrogen washout, MBNW) là một bước cải tiến so với thử nghiệm SBNW. Bệnh nhân hít oxy 100% thông qua một chuỗi nhịp thở bình thường và sau đó nitơ được thải dần ra ngoài cho đến khi nồng độ nitơ thở ra gần bằng 1/40 nồng độ ban đầu. Một thước đo thường được sử dụng để đánh giá hiệu quả trộn khí tổng thể của phổi là chỉ số thanh thải phổi (lung clearance index, LCI). Nếu mức độ không đồng nhất trong phân phối thông khí tăng lên, quá trình loại bỏ nitơ bị chậm lại và LCI tăng lên. Một nghiên cứu đã chỉ ra rằng LCI có thể được sử dụng để đánh giá chức năng đường thở giai đoạn sớm ở những bệnh nhân vẫn chưa xác nhận chẩn đoán COPD bằng phép đo phế dung ký [241].

Scond và sacin (các chỉ số về tính không đồng nhất của thông khí và đường dẫn khí) phản ánh tính không đồng nhất về thông khí của đường dẫn khí và đường thở nhỏ trong khu vực ống phế nang. Ở những người hút thuốc lá nhưng chưa đáp ứng các tiêu chuẩn chẩn đoán COPD, scond và sacin có thể phát hiện rối loạn chức năng đường thở nhỏ trước khi kiểm tra phế dung kế có thể phát hiện, đặc biệt là sacin [242]. Hơn nữa, các chỉ số này cũng có thể được sử dụng để đánh giá mức độ nặng của COPD [234]. Ngoài ra, những người hút thuốc bị giảm DLCO ở phổi có nhiều khả năng mắc bệnh COPD hơn. Hơn nữa, ở những bệnh nhân mắc COPD nhẹ đến trung bình, DLCO có liên quan đến các thông số đánh giá bệnh đường thở nhỏ bằng CT scan cho thấy rằng việc giảm DLCO có thể chỉ ra rối loạn chức năng đường thở nhỏ [243]. Xét nghiệm MBNW yêu cầu mức độ hợp tác thấp của bệnh nhân nhưng nó chưa được sử dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng do những đòi hỏi về kỹ thuật.



Hình 6. Hình trái: Thí dụ về dấu vết rửa trôi qua một hơi thở (SBW) điển hình. Biểu đồ khí nitơ (N₂) cho thấy tính toán độ dốc pha III (S_{III}) trong thử nghiệm SBW đo dung tích sống ở một người hút thuốc 60 tuổi. S_{III} được tính từ 25% đến 75% thể tích thở ra (S_{III} 4,4%×L⁻¹), để tránh sự đóng góp của pha IV. Bốn giai đoạn của biểu đồ thở ra cũng được thể hiện: giai đoạn I (khoảng chết tuyệt đối), giai đoạn II (giai đoạn phế quản), giai đoạn III (giai đoạn phế nang) và giai đoạn IV (giai đoạn tăng nhanh khi kết thúc thì thở ra). Thể tích đóng (closing volume, CV) là thể tích thở ra (L) từ khi bắt đầu chuyển động hướng lên nơi giai đoạn IV bắt đầu cho đến khi kết thúc nhịp thở. Nếu biết thể tích cặn (residual volume, RV), công suất đóng (closing capacity, CC) có thể được tính: CC=5CV + RV. V_{T,exp}: thể tích khí lưu thông thở ra. Hình phải: Ví dụ về dấu vết rửa trôi nhiều hơi thở (MBW) điển hình. Hiện thị chuỗi thời gian của a) thể tích và b) khí nitơ (N₂) từ xét nghiệm N₂ MBW ở một phụ nữ 15 tuổi mắc bệnh xơ hóa nang. Hơi thở ổn định và nồng độ khí trở cuối thì thở ra bình thường được quan sát trước khi bắt đầu giai đoạn rửa trôi. (Nguồn trích dẫn: Paul D. Robinson et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single-breath tests. Eur Respir J 2013; 41: 507–522).

Kỹ thuật rửa trôi khí Heli và một số loại khí khác cũng đã được nghiên cứu. Là một loại khí đánh dấu, helium ít đậm đặc hơn và có khả năng xâm nhập sâu vào phổi trong một khoảng thời gian nhất định, do đó nó cũng có thể được sử dụng cho các kỹ thuật rửa khí. Theo kết quả nghiên cứu, so với kỹ thuật rửa trôi nitơ, thử nghiệm với helium nhạy cảm hơn với sự không đồng nhất phân bố thông khí trong đường thở nhỏ [244]. Ngoài ra, xét nghiệm rửa sạch khí đánh dấu kép lưu huỳnh hexafluoride và helium có thể phát hiện những thay đổi sớm về tình trạng viêm trong đường thở nhỏ, tương tự như xét nghiệm rửa trôi nitơ, với độ lặp lại và độ tin cậy tốt hơn [245].

Đo nồng độ khí oxit nitric trong khí thở ra (FeNO) cũng đã được áp dụng để đánh giá đường thở nhỏ. NO, được tạo ra bởi các tế bào đường thở và tế bào viêm phổi, có khả năng phản ánh mức độ viêm trong phổi, đặc biệt là tình trạng viêm đường hô hấp tăng bạch cầu ái toan. Việc đo NO thở ra phụ thuộc vào tốc độ của dòng khí. Ở tốc độ thấp, NO chủ yếu phản ánh nồng độ NO thở ra (FeNO) đến từ đường thở trung tâm, trong khi ở tốc độ cao, nó phản ánh nồng độ thở ra từ phế nang (concentration of alveolar NO, CANO) bắt đầu từ đường thở ngoại vi. Theo một số nghiên cứu, CANO tăng ở bệnh nhân mắc COPD và CANO tăng có liên quan đến những thay đổi về VC, RV/TLC, S_{III} và DLCO. Sau khi điều trị, bệnh nhân có biểu hiện cải thiện CANO và CANO được cải thiện tương quan với các chỉ số đường thở nhỏ được cải thiện khác. Việc này cho thấy mức CANO có thể phản ánh rối loạn chức năng đường thở ngoại biên và có thể giúp dự đoán đáp ứng lâm sàng với corticosteroid dạng hít [246,247]. Phép đo CANO không yêu cầu bất kỳ thiết bị phức tạp nào mà nó bắt nguồn từ phép ngoại suy tính toán, thay vì định lượng trực tiếp. Nghiên cứu sâu hơn là cần thiết để xác định giá trị của nó [234].

3.2.5. CT scan

Chụp cắt lớp vi tính có độ phân giải cao (high-resolution computed tomography, HRCT) là một phương pháp chẩn đoán không xâm lấn, cung cấp các chi tiết giải phẫu của cây phế quản. Ngưỡng phân giải của HRCT là 1 mm, trong khi độ dày của thành đường thở ở xa là 0,6-1 mm. Vì vậy, vẫn khó đánh giá một cách trực tiếp các đường thở nhỏ ở xa. Hiện tại, khí cụ cục bộ biểu hiện dưới dạng vùng giảm đậm độ dạng khảm trong HRCT do tổn thương đường thở nhỏ và thường được sử dụng để đánh giá gián tiếp đường thở nhỏ trong thực hành lâm sàng (**hình 5**). Tuy nhiên, việc đánh giá trên không đặc hiệu, phụ thuộc vào đánh giá trực quan và mang tính chủ quan cao. Tỷ lệ đậm độ phổi trung bình CT giữa thở ra và thở vào (mean lung density between expiratory and inspiratory, MLDE/I) có thể đánh giá định lượng mức độ bẫy khí [248]. Tuy nhiên, vì cả khí phế thũng và bệnh đường hô hấp nhỏ ở bệnh nhân mắc COPD đều dẫn đến tạo hình ảnh các vùng có đậm độ thấp và có thể dự đoán độc lập mức độ nặng của COPD và mức độ tắc nghẽn luồng khí [249], nhưng điều quan trọng là phải xác định liệu tình trạng ứ khí là do bệnh đường thở nhỏ hay do khí phế thũng. Tham số phản hồi bằng hình ảnh (parametric response mapping, PRM) thu được từ HRCT có tương quan tốt với triệu chứng lâm sàng và chức năng nên có thể sử dụng làm chỉ số mới để xác định rối loạn chức năng đường thở nhỏ [250]. Trong những năm gần đây, các nhà nghiên cứu đã tập trung nỗ lực cải thiện độ phân giải của CT và kỹ thuật CT có độ phân giải siêu cao (ultra-HRCT) cũng đã phát triển nhanh chóng, có thể đánh giá chính xác và trực tiếp các đường thở ngoại vi có đường kính 1,2 mm [251]. Mặc dù CT là một công cụ hữu ích, không xâm lấn để đánh giá gián tiếp chức năng đường thở nhỏ nhưng việc sử dụng nó vẫn còn hạn chế do bệnh nhân phải phơi nhiễm bức xạ.

Trong những năm gần đây, công nghệ y học hạt nhân đã phát triển nhanh chóng và người ta đã chứng minh rằng phương pháp chụp cắt lớp vi tính phát xạ đơn photon

thông khí / tưới máu sử dụng công nghệ Technegas, công nghệ đánh dấu các hạt carbon siêu mịn ^{99m}Tc có thể phát hiện những thay đổi sớm trong đường thở nhỏ và đánh giá mức độ nặng của bệnh đường thở nhỏ cũng như chức năng phổi tốt hơn CT cũng như trong khảo sát phổi [252]. Đường kính phế quản phát hiện được bằng chụp cắt lớp quang học (optical coherence tomography, OCT) truyền thống vượt quá đường kính của đường thở nhỏ và không thể sử dụng để đánh giá đường thở khu vực này. Chụp cắt lớp kết hợp quang học nội phế quản (endobronchial optical coherence tomography, EB OCT) là một phương pháp hình ảnh mới có khả năng hiển thị cấu trúc mặt cắt ngang có độ phân giải cao thành đường thở. EB OCT, kết hợp ống nội soi siêu nhỏ với công nghệ điều hướng mới, cho thấy một dạng hình ảnh mới. Nó có thể hiển thị cấu trúc mặt cắt ngang có độ phân giải cao thành đường thở và thu được thêm thông tin về thành đường thở nhỏ, những thông tin có mối liên hệ giữa hình ảnh CT với cấu trúc mô học [253].

3.2.6. *MicroCT*

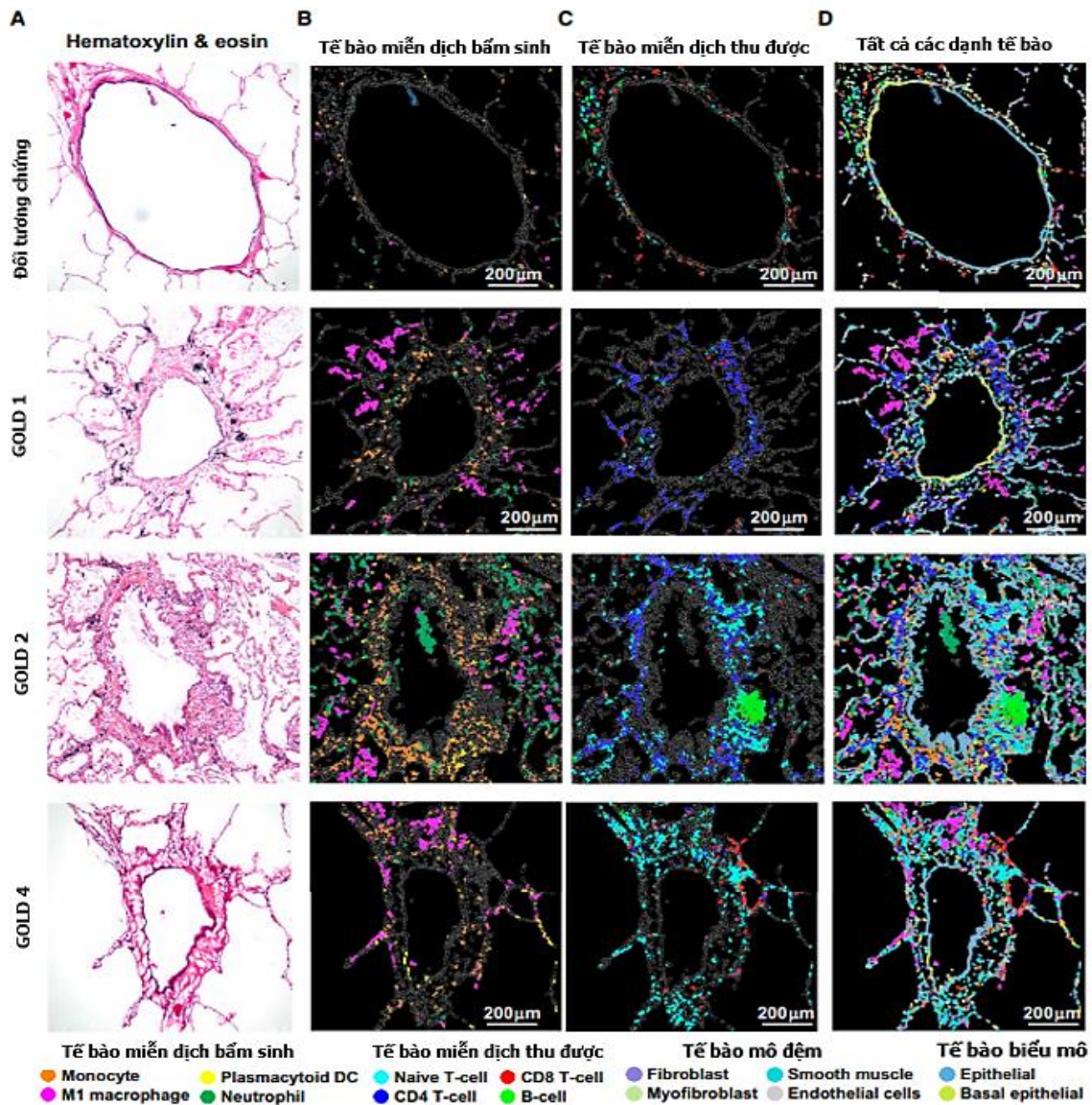
Các đường dẫn khí dẫn đến mô vùng trao đổi khí có chiều dài và số lượng điểm phân nhánh khác nhau giữa khí quản và tiểu phế quản tận [254] và thời gian cần thiết để làm trống các vùng phổi được dẫn bởi các đường dẫn khí khác nhau này được xác định bởi tích của sức cản đường thở ($\text{cm H}_2\text{O/L/s}$) và lực đàn hồi (elastic recoil force hay compliance) đang có để sẵn sàng đẩy không khí ra khỏi phổi ($\text{L/cmH}_2\text{O}$). Lưu tốc khí (đơn vị thể tích / đơn vị thời gian) thoát ra phản ánh mức độ sức cản đường thở và độ đàn hồi của phổi và FEV_1 biểu thị thể tích khí thoát ra từ các đơn vị tổng khí ra sớm trong quá trình thở ra gắng sức, trong khi FVC chứa các đơn vị chậm tổng khí hơn tiếp tục làm sạch khí cho đến khi kết thúc thở ra gắng sức. Như vậy giảm FEV_1/FVC cho thấy sự thay đổi ở các đơn vị làm trống chậm hơn, nhưng cả FEV_1 lẫn tỷ lệ của nó với FVC đều không thể xác định liệu việc làm trống phổi chậm hơn là do sức cản tăng lên hay do sự giảm độ đàn hồi phổi do khí phế thũng. Điều này có nghĩa là các loại xét nghiệm khác cần được yêu cầu để phân biệt sự phá hủy tạo khí phế thũng với kiểu hình tắc nghẽn đường thở của COPD.

Các phép đo trực tiếp đã chỉ ra rằng vị trí chính gây tăng sức cản đường thở trong COPD là ở các phế quản nhỏ và tiểu phế quản có đường kính dưới 2 mm trong COPD [1,255,256]. Các phân tích đa biến cho thấy có mối tương quan giữa sự giảm FEV_1 với các biến số được giải thích bằng sự dày lên của thành đường thở và tắc nghẽn nội lòng do dịch nhầy viêm. Mối quan hệ chặt chẽ giữa sự dày lên của thành đường thở và sự suy giảm FEV_1 cho thấy những thay đổi về cấu trúc được tạo ra bởi quá trình sửa chữa, tái cấu trúc của các mô bị tổn thương mạn tính để gây ra tắc nghẽn trong đường thở nhỏ. Sự ra đời của chụp cắt lớp vi tính (CT), chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao (HRCT) và gần đây là Micro-CT đã cung cấp các công cụ hiệu quả hơn nhiều để đo lường cả sự phá hủy khí phế thũng và độ dày thành đường thở ở bệnh nhân COPD.

Sự ra đời của HRCT giúp đo độ dày thành đường thở ở người sống và sử dụng nó như một phương pháp đại diện phản ánh cho tình trạng tắc nghẽn đường thở nhỏ và phân tách những người mắc COPD thành các kiểu hình khí phế thũng, tắc nghẽn đường thở hay hỗn hợp [257-260]. Nakano và cs đã chỉ ra rằng mặc dù HRCT thiếu khả năng cần thiết để đo kích thước của các đường thở nhỏ hơn, nhưng các phép đo được thực hiện trên các đường thở lớn hơn cho thấy tương thích so với các phép đo được đo trên cùng đường thở bằng mô học và như vậy HRCT có thể được sử dụng để dự đoán các phép đo mô học của các đường thở nhỏ hơn ở trên cùng một lá phổi [261].

Trong COPD, phân tích cấu trúc vi mô phổi ngoại biên từ microCT cho thấy rằng COPD có liên quan đến việc giảm rõ rệt số lượng tiểu phế quản tận trong phổi của bệnh nhân COPD rất nặng (GOLD 4) đi kèm với việc giảm kích thước nội lòng. Hơn nữa, thực tế là những thay đổi này ở các tiểu phế quản tận hiện diện ở cả những vùng phổi COPD chưa bị ảnh hưởng bởi khí phế thũng cho gợi ý rõ ràng rằng tổn thương đường nhỏ bắt đầu trước khi có phá hủy khí phế thũng và có thể co giãn giai đoạn rất sớm trong quá trình diễn biến tự nhiên của COPD. Sự thu hẹp và tắc nghẽn tiểu phế quản giai đoạn sớm có đủ để gây ra sự suy giảm nhanh lưu lượng thở ra gắng sức có liên quan đến sự phát triển của COPD nặng (GOLD 3) và rất nặng (GOLD 4) hay không vẫn chưa được xác định [262].

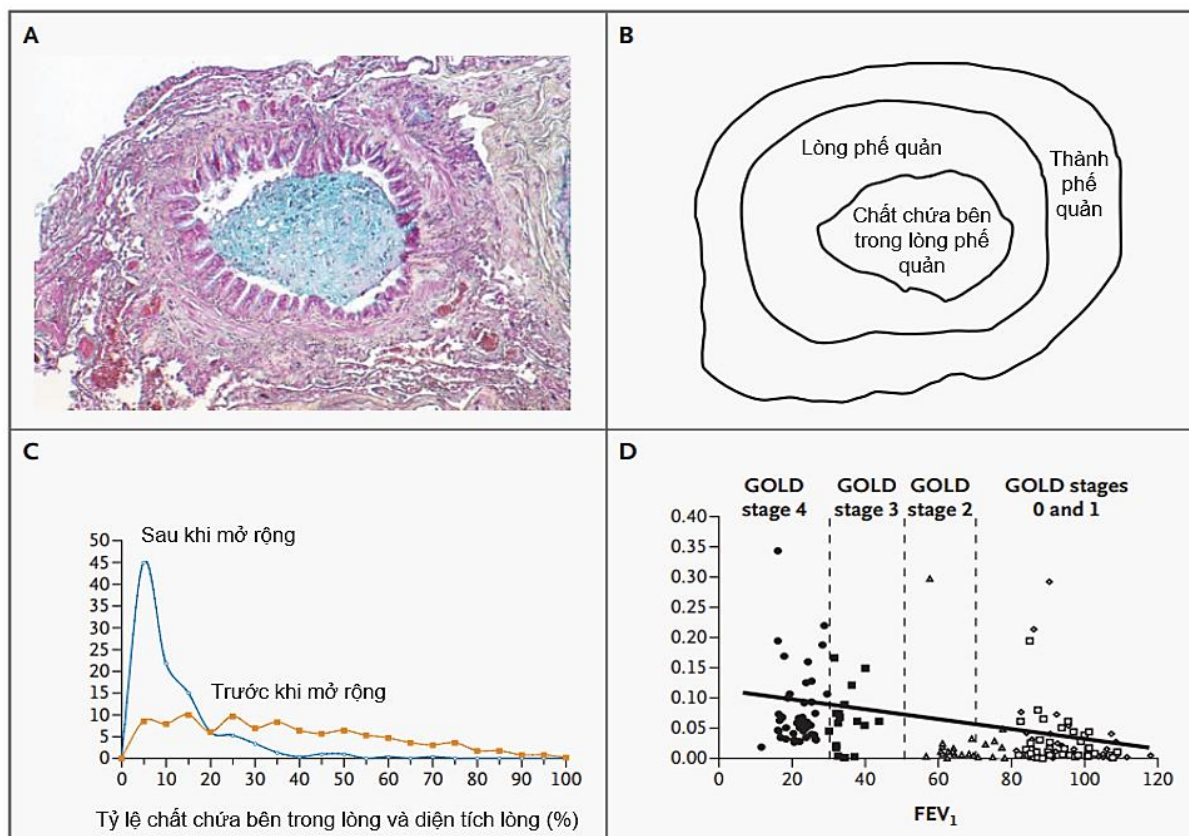
Một nghiên cứu sử dụng hình ảnh microCT thể tích để nhận xét đoàn hệ cấu trúc nhu mô phổi trong COPD [263] chứng minh rằng các tiểu phế quản tận thu hẹp theo mức độ nặng của bệnh là do mất liên kết xuyên tâm từ phế nang bám vào thành và điều này xảy ra trước khi mô bị phá hủy để hình thành khí phế thũng. Phương pháp quang phổ khối hình ảnh (Imaging mass spectrometry) đã được sử dụng để nhận định về các tế bào viêm theo mức độ nặng của COPD cho thấy các đại thực bào giống M1 (M1-like macrophages) và bạch cầu đa nhân trung tính cũng như các gen liên quan của chúng có liên quan đến sự phá hủy các sợi đàn hồi (elastin) trong các cấu trúc bám của phế nang vào tiểu phế quản. Những dữ liệu này nhấn mạnh rằng các cấu trúc bám của phế nang thường mở ra theo hướng xuyên tâm từ các phế quản tận và là vị trí phá hủy mô ban đầu trong bệnh khí phế thũng trung tâm tiểu thùy (**hình 7**).



Hình 7. Thành phần tế bào đơn của tiểu phế quản tận theo mức độ nặng của bệnh COPD. Tiểu phế quản tận đại diện từ một người từng hút thuốc làm đối chứng và các bệnh nhân COPD GOLD 1, GOLD 2 và GOLD 4 (A) được nhuộm bằng hematoxylin và eosin so với hình ảnh tạo màu phát hiện (B) tế bào miễn dịch bẩm sinh, (C) tế bào miễn dịch thu được và (D) tất cả các loại tế bào như chú thích dưới hình (Nguồn trích dẫn: *Steven Booth et al. A Single-Cell Atlas of Small Airway Disease in Chronic Obstructive Pulmonary Disease A Cross-Sectional Study Am J Respir Crit Care Med Vol 208, Iss 4, pp 472–486, Aug 15, 2023*).

Nhận xét hình ảnh trên microCT về sự xâm nhập tế bào viêm như trên phù hợp với kết quả trên phân tích mô bệnh học trong một nghiên cứu đường thở nhỏ (từ thế hệ thứ 4 tới 12) ở 159 mẫu phổi COPD được phẫu thuật mà James C. Hogg và cs (năm 2004) thực hiện [131]. Nghiên cứu cho thấy sự tiến triển của COPD (theo giai đoạn GOLD) có liên quan chặt chẽ với sự gia tăng thể tích mô trong cấu trúc thành ($P < 0,001$) và sự tích tụ chất nhầy gây viêm trong lòng ($P < 0,001$) của đường thở nhỏ. Tỷ lệ đường thở chứa bạch cầu đa nhân trung tính ($P < 0,001$), đại thực bào ($P < 0,001$), tế bào CD4 ($P = 0,02$), tế bào CD8 ($P = 0,038$), tế bào B ($P < 0,001$) và hình thành nang bạch huyết dưới niêm mạc (BALT) ($P = 0,003$) và thể tích tuyệt đối của tế bào B

($P=0,03$) và tế bào CD_8 ($P=0,02$) tăng lên khi COPD tiến triển. Các tác giả kết luận rằng sự tiến triển của COPD có liên quan đến sự tích tụ các chất tiết nhầy gây viêm trong lòng và sự xâm nhập vào trong thành bởi các tế bào miễn dịch bẩm sinh, thu được và hình thành các nang bạch huyết. Những thay đổi này đi đôi với quá trình sửa chữa làm dày thành các đường dẫn khí ở khu vực này (**hình 8**). Các tác giả cũng ngoại suy rằng có thể tổ chức BALT hình thành do có kích thích viêm, nhiễm trùng do vi khuẩn quần cư (colonization) tại đây [131].



Hình 8. Đường thở từ bệnh nhân COPD GOLD giai đoạn 4 trước (A) và sau (B) mở rộng, Phân bố tần số của tỷ lệ hàm lượng trong lòng ống với tổng diện tích lòng ống ở 42 bệnh nhân mắc COPD giai đoạn GOLD 4 (C), và Mối quan hệ giữa Thể tích thở ra gắng sức trong một giây (FEV_1) và Tắc lòng trung bình ở tất cả 159 bệnh nhân (D). Hình A hiển thị một đường thở của một bệnh nhân COPD ở giai đoạn nặng nhất (GOLD 4), trong đó niêm mạc bị gấp lại do phổi được cố định ở trạng thái xẹp (nhuộm Movat, x4). Hình B hiển thị sơ đồ được tái tạo của cùng một đường dẫn khí được hiển thị trong hình A sau khi lòng được mở rộng hoàn toàn bằng cách thao tác với hình ảnh kỹ thuật số (nhuộm Movat, x4). Hình C hiển thị phân bố tần số của tỷ lệ hàm lượng chất trong lòng với tổng diện tích lòng cho 562 đường thở từ 42 bệnh nhân mắc bệnh COPD giai đoạn GOLD 4 trước và sau khi diện tích lòng được mở rộng hoàn toàn. Mặc dù việc mở rộng lòng làm dịch chuyển đường cong phân bố sang trái, nhiều đường dẫn khí vẫn bị tắc một phần. Hình D cho thấy mối quan hệ giữa FEV_1 và giá trị trung bình của tắc nghẽn lòng ống đối với từng bệnh nhân trong số 159 bệnh nhân sau khi lòng đường thở được mở rộng hoàn toàn ($R=0,505$, $P=0,001$) (Nguồn trích dẫn: James C. Hogg et al. *The Nature of Small-Airway Obstruction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease* *n engl j med* 350;26 www.nejm.org June 24, 2004)

3.2.7. Chụp cộng hưởng từ (MRI)

Thông thường hiếm khi MRI (magnetic resonance imaging) được sử dụng để chụp phổi do hạn chế về mặt kỹ thuật. Hình ảnh cộng hưởng từ siêu phân cực (hyperpolarized magnetic resonance) là một lĩnh vực ngày càng được quan tâm. Bệnh nhân được yêu cầu hít một loại khí phân cực, chẳng hạn như helium vào phổi, nơi nó khuếch tán tự do cho đến khi bị chặn bởi đường thở và thành phế nang. Sự phân bố tín hiệu của khí siêu phân cực có thể cung cấp hình ảnh thông khí của các cấu trúc phổi, phản ánh luồng khí cục bộ và tính không đồng nhất của thông khí. ^3He là loại khí siêu phân cực được sử dụng phổ biến nhất. Tỷ lệ phần trăm khiếm khuyết thông khí và hệ số biểu hiện khuếch tán (apparent diffusion coefficient, ADC) thường được sử dụng để đánh giá chức năng đường thở nhỏ. Điểm số thiếu hụt thông khí có thể giúp xác định tình trạng suy giảm đường thở nhỏ ngay ở những người hút thuốc giai đoạn sớm khi có chức năng phổi còn bình thường [264]. So sánh hình ảnh cộng hưởng từ ^3He trên người khỏe mạnh làm chứng với bệnh nhân COPD cho thấy khí siêu phân cực phân bố khá đồng nhất ở người trưởng thành trẻ khỏe mạnh, trong khi bệnh nhân COPD có sự phân bố tín hiệu không đồng đều với các khuyết tật loang lổ hoặc khuyết hình nêm. Thang đo khiếm khuyết thông khí, xét nghiệm chức năng phổi và khí thũng được phát hiện trên HRCT có mối tương quan tốt [265]. Một chỉ số cũng được sử dụng khác là ADC, tức là chuyển động khuếch tán của khí siêu phân cực. Có sự khác biệt đáng kể giá trị ADC giữa bệnh nhân COPD với người đối chứng khỏe mạnh và có mối tương quan đáng kể giữa ADC với FEV₁, RV, TLC, DLCO và Tham số phản hồi bằng hình ảnh (PRM) đo bằng CT [266]. ADC nhạy hơn tỷ lệ đậm độ phổi trung bình CT giữa thở ra và thở vào (MLDE/I) trong việc phân biệt bệnh nhân COPD với nhóm đối chứng khỏe mạnh và có mối tương quan chặt chẽ hơn với DLCO [267]. Nghiên cứu sâu hơn cũng gợi ý rằng các phản hồi đa tham số dựa trên CT và ^3He MRI có thể phát hiện khí phế thũng và rối loạn chức năng đường thở nhỏ ở những người từng hút thuốc lá có biểu hiện bình thường về chức năng phổi và trên CT [268]. Tuy nhiên, ^3He là một đồng vị hiếm, có nguồn cung bị giới hạn ở một mức độ nhất định. Các nhà nghiên cứu sau đó tập trung nỗ lực vào ^{129}Xe MRI. ^{129}Xe không chỉ dồi dào về nguồn mà so với ^3He MRI, ^{129}Xe MRI còn có khả năng xác định các khuyết tật thông khí và bất thường ADC nhạy hơn [269]. Tóm lại, chụp cộng hưởng từ siêu phân cực không có nguy cơ tiếp xúc với nhiễm xạ. Tuy nhiên, phương pháp này có chi phí cao, yêu cầu kỹ thuật cao và chỉ thực hiện được ở một số ít trung tâm nghiên cứu.

Trong những năm gần đây, nhiều chỉ số huyết thanh học (marker huyết thanh) đã được xác định là phản ánh tình trạng tắc nghẽn đường thở nhỏ, chẳng hạn như protein tế bào Club 16, chemokine, đặc biệt là CXCL8 và CX3CL1 và chất ức chế hoạt hóa plasminogen 1. Phương pháp này thuận tiện hơn nhưng đang cần có nghiên cứu thêm [270-272].

3.2.8. Các kỹ thuật thăm dò khác

Trong những năm gần đây, một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng pentosidine (chất sinh hóa được hình thành trong điều kiện bình thường nhưng nhanh hơn dưới nhiều áp lực khác nhau, đặc biệt là stress oxy hóa và tăng đường huyết. Chúng đóng vai trò là

dấu hiệu của sự căng thẳng và tự hoạt động như chất độc) trong đờm kích thích có sự gia tăng rõ rệt trong COPD, và dấu ấn sinh học này có mối tương quan tốt với hình ảnh dạng khảm trên HRCT và SIII. Điều này cho thấy rằng nó có thể được sử dụng như một dấu ấn sinh học tiềm năng của tắc nghẽn đường thở nhỏ [273].

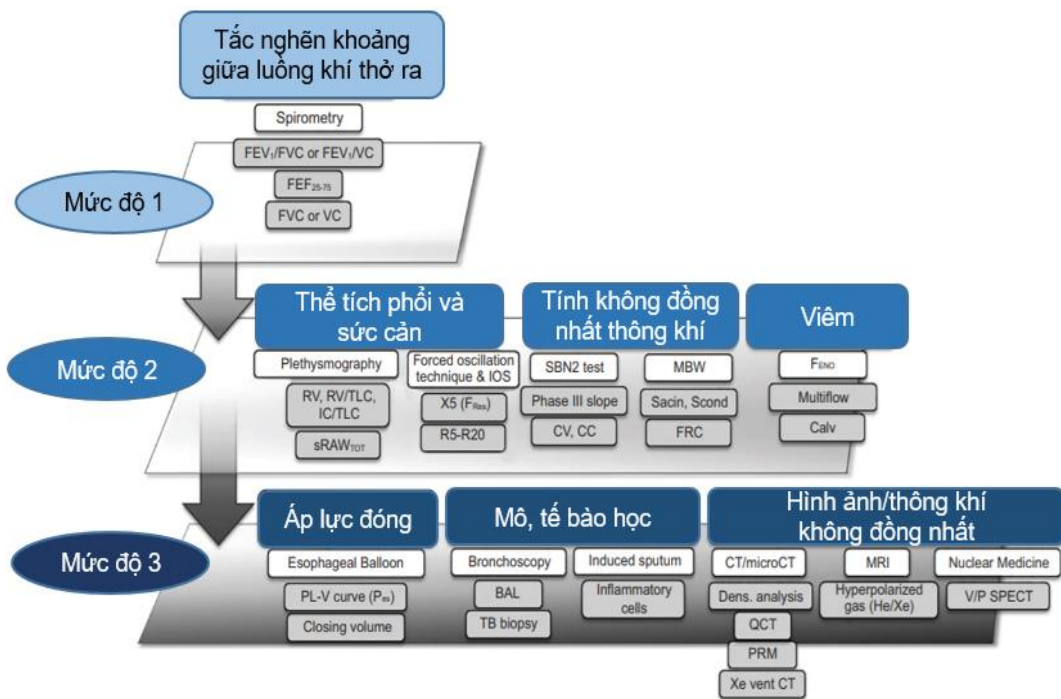
Một số kỹ thuật thăm dò xâm lấn cũng góp phần đánh giá bệnh đường thở nhỏ, thí dụ như rửa phế quản phế nang và sinh thiết nội soi phế quản, có thể đánh giá trực tiếp tình trạng viêm của đường hô hấp nhỏ. MMP (matrix metalloproteinases) trong dịch rửa phế quản phế nang có thể được sử dụng như một chỉ số tiềm năng về chức năng đường thở nhỏ, đặc biệt là MMP₈, có mối tương quan đáng kể với MLDE/I được đo bằng CT [274]. Tuy nhiên, những phương pháp này hiếm khi được sử dụng trong thực hành lâm sàng thường quy do tính xâm lấn của chúng.

Bảng 1. Ưu điểm và nhược điểm của những phương pháp đánh giá đường thở nhỏ (Nguồn trích dẫn: Yan Li et al. *Evaluation of small airway function and its application in patients with chronic obstructive pulmonary disease (Review)*. *Experimental and therapeutic medicine* 22: 1386, 2021)

Phương pháp	Thông số	Ưu điểm	Nhược điểm
Hô hấp ký	FEF ₅₀ , FEF _{75%} , MMEF, FEV ₃ /FVC, 1-FEV ₃ /FVC, FEV ₁ /FEV ₆ , FEV ₃ /FEV ₆ FVC/SVC	Không xâm lấn, dễ thực hiện, độ nhạy cao, hứa hẹn	Khả năng tái tạo và độ nhạy kém, không tương quan với tình trạng viêm, chỉ phản ánh chức năng tổng thể của phổi, cần nghiên cứu thêm
Phế thân ký	RV, RV/TLC	Độ chính xác và độ tái lập, tương quan tốt với tình trạng viêm	Chiếm diện tích lớn, tốn kém, không phổ biến rộng rãi
Dao động xung ký	X5, AX, Fres, R5-R20	Không xâm lấn, dễ thực hiện, độ nhạy cao, không cần nỗ lực ^a	Không có sẵn rộng rãi, cần nghiên cứu thêm
Rửa trôi nito trong một lần thở	CV, CC, SIII	Nhạy cảm với sự thay đổi sớm, độ lặp lại và độ nhạy tốt	Khó thực hiện, chưa phổ biến rộng rãi
Rửa trôi nito trong nhiều lần thở	LCI, Scond, Sacin, DLCO	Khả năng lặp lại và độ nhạy tốt, không cần nỗ lực	Khó thực hiện, chưa phổ biến rộng rãi
Rửa trôi Helium	-	Độ nhạy cao, độ lặp lại và độ tin cậy tốt	Cần nghiên cứu thêm
Nitric oxide trong khí thở ra	FeNO, CANO	Không xâm lấn, dễ thực hiện	Cần nghiên cứu thêm
HRCT	MLDE/I, PRM, DPM	Hình ảnh phổi trực tiếp, dễ thực hiện	Tốn kém, phơi nhiễm với bức xạ
MRI siêu phân cực	VDS, ADC	Độ nhạy cao, không có nguy cơ tiếp xúc với bức xạ	Đắt tiền, đòi hỏi kỹ thuật cao
Chụp cắt lớp kết hợp quang học nội lòng phế quản	-	Đánh giá trực tiếp cấu trúc đường thở	Cần nghiên cứu thêm

Markers huyết thanh	Thí dụ: Club cell 16 protein, CXCL8, CX3CL1, PAI-1	Dễ dàng có được	Cần nghiên cứu thêm
Đờm kích thích	Thí dụ: Pentosidine	Không xâm lấn	Cần nghiên cứu thêm
BAL	Thí dụ: MMPs	-	Xâm lấn, cần nghiên cứu thêm
Nội soi phế quản	-	-	xâm lấn, ít dùng trong thực hành hàng ngày

a Cầm tay, thiết bị chụp ảnh do người dùng vận hành và các phương pháp liên quan. Viết tắt: FEF: forced expiratory flow; MMEF: maximum midexpiratory flow; FEV: forced expiratory volume; FVC: forced vital capacity; SVC: slow vital capacity; RV: residual air volume; TLC: total lung volume; X5: peripheral capacitance; AX: reactance area; Fres: resonant frequency; R5: total airway resistance; R20: central airway resistance; CV: closed volume; CC: closing capacity; S_{III}: third phase slope III; LCI: lung clearance index; DLCO: diffusion capacity to carbon monoxide; FeNO: fractional exhaled nitric oxide; CANO: alveolar concentration of exhaled nitric oxide; MLDE/I: mean lung density between expiratory and inspiratory; PRM: parametric response mapping; DPM: disease probability measure; VDS: ventilation defect score; ADC: apparent diffusion coefficient; CXCL8: C-X-C motif ligand 8; CX3CL1: CX3C chemokine ligand 1; PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1; MMPs: matrix metalloproteinases.

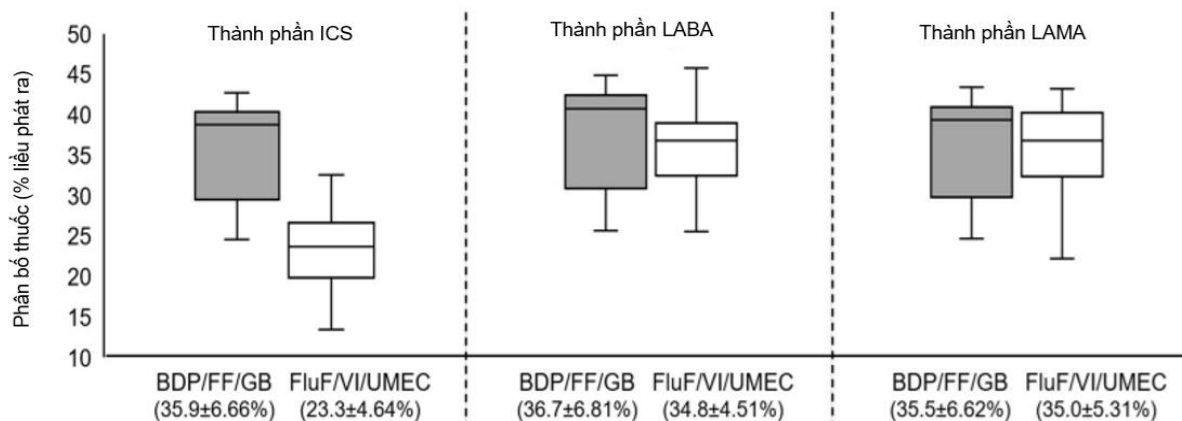


Hình 9. Các phương pháp đánh giá xâm lấn và không xâm lấn hiện có để đánh giá đường thở nhỏ. Các xét nghiệm chẩn đoán được sắp xếp dựa trên độ phức tạp và tính khả dụng từ đơn giản nhất (cấp trên) đến phức tạp nhất (cấp thấp hơn). *Viết tắt:* FVC: forced vital capacity; VC: vital capacity; RV: residual capacity; IC: inspiratory capacity; sRAWtot: total specific airway resistance; IOS: impulse oscillometry; SBN2: single-breath nitrogen washout test; CV: closing volume; CC: closing capacity; MBW: multiple breath washout test; FRC: functional residual capacity; FENO: fractional exhaled nitric oxide; Calv: alveolar nitric oxide concentration; PL-V: transpulmonary pressure-volume curve; BAL: bronchoalveolar lavage; TB: transbronchial; CT: computed tomography; QCT: quantitative computerized tomography; PRM: parametric response mapping; Xe vent: Xenon ventilation; MRI: magnetic resonance imaging; V/P SPECT: ventilation-perfusion single-photon emission CT (Nguồn trích dẫn: Pierachille Santus et al. *The Relevance of Targeting Treatment to Small Airways in Asthma and COPD. Respir Care* 2020;65(9):1392–1412).

4. ĐIỀU TRỊ

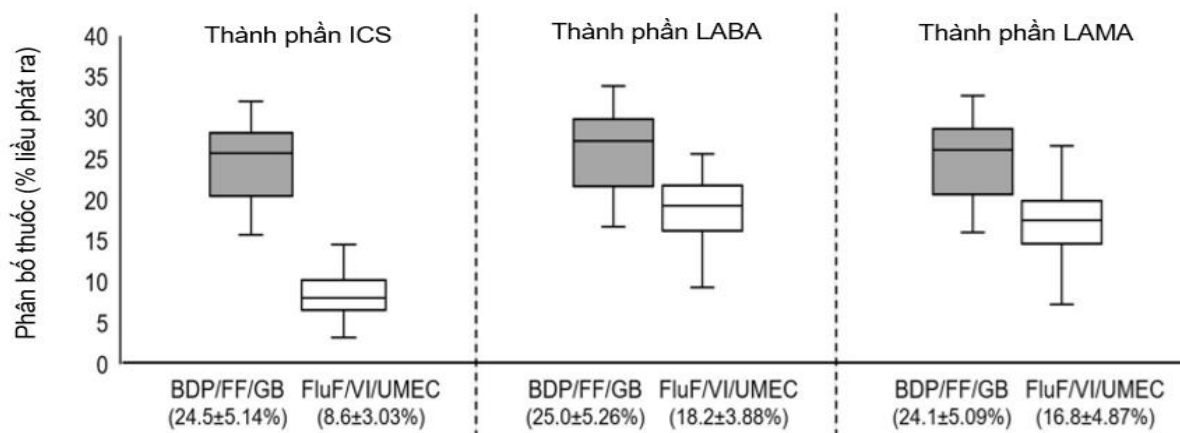
Những điểm cần nhấn mạnh trong quản lý và điều trị bệnh phổi tắc nghẽn bao gồm ngưng phơi nhiễm, sử dụng thuốc đường xông hít để tăng tập trung thuốc vào phổi, kết hợp thuốc với nhiều cơ chế và thuốc tác dụng kéo dài.

Phương pháp điều trị bệnh COPD bằng thuốc hiện nay dựa trên chế phẩm dạng hít, có hạt thuốc lớn nên phần lớn thuốc lắng đọng ở vùng hầu họng và đường thở lớn, chỉ một tỷ lệ nhỏ đến được đường thở xa. Do đó, một số nhà nghiên cứu có quan điểm cho rằng các triệu chứng của nhiều bệnh nhân không được cải thiện khi sử dụng thuốc thường xuyên trong thực hành lâm sàng có thể liên quan đến việc nhắm mục tiêu kém vào đường thở ở xa [230]. Cho đến nay, tầm quan trọng của liệu pháp nhắm mục tiêu đối với đường thở nhỏ trong thực hành lâm sàng vẫn chưa được thừa nhận đầy đủ và chỉ có một số ít nghiên cứu hướng tới xác định hiệu quả điều trị trên tình trạng viêm và chức năng đường thở nhỏ ở bệnh nhân COPD [275,276]. Việc sử dụng theophylline cho bệnh nhân COPD bị tắc nghẽn luồng khí không hồi phục đã cải thiện chức năng đường thở nhỏ là biểu hiện của sự cải thiện tình trạng khí cặn và sức cản đường thở [275]. Các thuốc dạng hít có kích thước hạt siêu nhỏ mang lại khả năng điều trị có mục tiêu đường thở nhỏ. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng, so với các chế phẩm truyền thống, sự kết hợp thuốc dạng hạt siêu mịn có thể cải thiện tốt hơn thể tích khí cặn và tổng dung tích phổi, đồng thời cải thiện đáng kể các triệu chứng khó thở [234]. Ngoài ra, bằng cách sử dụng hình ảnh hô hấp chức năng, người ta đã chứng minh rằng sự kết hợp của BDP/FF/GB (beclomethasone dipropionate / formoterol fumarate / glycopyrronium bromide) hạt siêu mịn có mức độ lắng đọng ở phổi và đường thở ngoại biên cao (hình) [277]. Trong tương lai, cần phải phát triển các thiết bị phân phối và công thức thuốc mới nhằm điều trị đường thở nhỏ.



Hình 10. So sánh lắng đọng thuốc trong lồng ngực của từng thành phần phân tích dưới dạng phần trăm liều được phân phối đối với BDP/FF/GB công thức hạt mịn (extrafine formulation) và FluF/VI/UMEC không hạt mịn (non-extrafine formulation). Dữ liệu trong ngoặc trên trục x là giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn. Các đầu của hộp biểu thị các tứ phân vị, đường màu đen biểu thị giá trị trung bình và các đường rìa biểu thị phạm vi. Viết tắt: BDP/FF/GB, beclomethasone dipropionate/formoterol

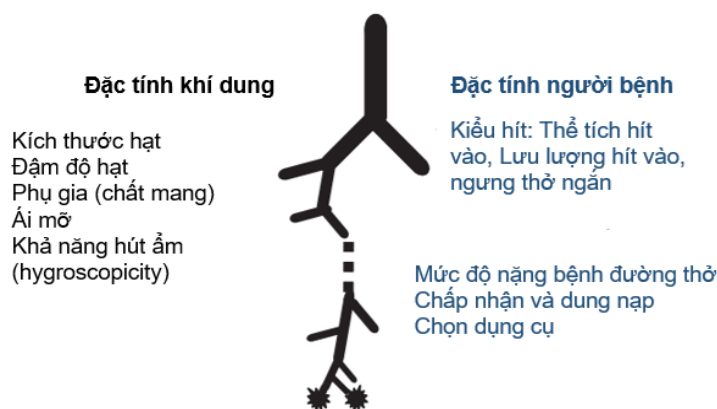
fumarate/glycopyrronium bromide; FluF/VI/UMEC, fluticasone furoate/vilanterol/umeclidinium; ICS, corticosteroid dạng hít; LABA, chất chủ vận beta₂ tác dụng kéo dài; LAMA, chất đối kháng muscarinic tác dụng kéo dài. Nguồn trích dẫn: *Usmani OS et al. Airway Deposition of Extrafine Inhaled Triple Therapy in Patients with COPD: A Model Approach Based on Functional Respiratory Imaging Computer Simulations. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2020;15 2433–2440*)



Hình 11. So sánh lắng đọng thuốc ở đường thở ngoại vi của từng thành phần phân tích dưới dạng phần trăm liều được phân phối đối với BDP/FF/GB công thức hạt mịn (extrafine formulation) và FluF/VI/UMEC không hạt mịn (non-extrafine formulation). Dữ liệu trong ngoặc trên trục x là giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn. Các đầu của hộp biểu thị các tứ phân vị, đường màu đen biểu thị giá trị trung bình và các đường rìa biểu thị phạm vi. Chữ viết tắt: BDP/FF/GB, beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate/glycopyrronium bromide; FluF/VI/UMEC, fluticasone furoate/vilanterol/umeclidinium; ICS, corticosteroid dạng hít; LABA, chất chủ vận beta₂ tác dụng kéo dài; LAMA, chất đối kháng muscarinic tác dụng kéo dài. Nguồn trích dẫn: *Usmani OS et al. Airway Deposition of Extrafine Inhaled Triple Therapy in Patients with COPD: A Model Approach Based on Functional Respiratory Imaging Computer Simulations. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2020;15 2433–2440*).

Phân tích bệnh học đường thở nhỏ trong cả hen và COPD cho thấy thuốc điều trị sẽ có hiệu quả nhất khi tác động được ở khu vực này. Tuy nhiên, các thiết bị ống hít hiện có không hiệu quả vì chỉ có 20% thuốc đạt được mục tiêu này và phần lãng phí của liều thuốc có thể gây ra tác dụng phụ [278]. Tương tự, hầu hết các dụng cụ khí dung có hiệu quả tạo hạt từ 2-6 μm MMAD (median mass aerodynamic diameter), được gọi là hạt mịn cũng chủ yếu đưa thuốc được tới đường thở lớn [279] (**hình 10,11**). Việc sử dụng liệu pháp chống viêm bằng đường toàn thân (đường uống, đường tiêm) có thể đạt được mục tiêu điều trị ở đường hô hấp ngoại biên tốt hơn sử dụng thuốc hít thông thường, mặc dù dữ liệu còn hạn chế và có nhiều khả năng xảy ra tác dụng phụ hơn. Việc bổ sung prednisone đường uống cho bệnh nhân hen dùng corticosteroid dạng hít liều cao (ICS) có hiệu quả trong việc làm giảm tình trạng viêm đường hô hấp nhỏ với sự cải thiện nồng độ NO phế nang [280,281]. Tuy nhiên, ngược lại, các nghiên cứu liên quan đến thuốc đối kháng leukotriene đường uống được bổ sung vào liệu pháp ICS tiêu chuẩn không tạo ra sự cải thiện NO phế nang [282,283]. Cải thiện hiệu quả của liệu pháp khí dung hiện có để đưa thuốc đến các vị trí phổi thích hợp có thể cải thiện đáp ứng lâm sàng và điều này có thể đạt được bằng cách kiểm soát các đặc tính khí dung trong các thiết bị hít và/hoặc các thông số thở của

bệnh nhân trong quá trình tương tác giữa thiết bị và bệnh nhân (**hình 12**). Trong số các đặc điểm khí dung, kích thước hạt thuốc là yếu tố quan trọng nhất quyết định vị trí và sự phân bố lắng đọng thuốc dạng hít trong phổi. Sử dụng phương pháp xạ hình phổi, người ta đã chứng minh rằng việc thay đổi kích thước hạt thuốc khí dung có thể hướng liệu pháp hít vào đến các vùng đường thở khác nhau trong phổi của bệnh nhân hen, nơi các hạt salbutamol được đánh dấu phóng xạ lớn (6 μm và 3 μm) đạt được sự lắng đọng ở đoạn gần đường thở lớn hơn so với các hạt nhỏ hơn (1,5 μm) được ưu tiên lắng đọng ở các vùng xa của phổi [284]. Các hạt chủ vận beta₂ có kích thước lớn hơn tạo ra dẫn phế quản nhiều hơn các hạt nhỏ hơn, lý do là chúng được nhắm mục tiêu tốt hơn đến vị trí tác dụng trị liệu của chúng, cơ trơn đường thở, cơ này hoạt động tốt hơn ở đường thở lớn hơn là đường thở nhỏ. Tuy nhiên, các hạt nhỏ hơn đạt được sự lắng đọng trên toàn bộ phổi nhiều hơn, lắng đọng ở hầu họng ít hơn, ít bị ảnh hưởng bởi những thay đổi trong lưu lượng hít vào của bệnh nhân và đạt được khả năng thâm nhập tốt hơn vào đường hô hấp xa so với các hạt lớn hơn.



Hình 12. Các đặc tính ảnh hưởng đến sự lắng đọng thuốc ở phổi của khí dung y tế (Nguồn trích dẫn: Omar S. Usmani et al. *Assessing and treating small airways disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease* *Annals of Medicine*, 2012; 44: 146–156).

Công thức thuốc và công nghệ thiết bị mới cho thuốc dạng hít rõ ràng là cần được hướng không chỉ đến đường hô hấp lớn mà cả đường hô hấp nhỏ trong việc quản lý bệnh nhân hen và COPD. Các phương pháp tiếp cận nhắm vào các vùng phổi xa bao gồm phát triển các công thức thuốc mới với MMAD khí dung nhỏ hơn và các thiết bị ống hít cải tiến phát ra thuốc khí dung ở tốc độ hít vào chậm hơn. Các công thức được phẩm kết hợp các chất đẩy mới hơn như hydrofluoroalkane (HFA) đã được phát triển với các hạt thuốc nhỏ siêu mịn (~1 μm MMAD) trong các thiết bị pMDI, trong đó tổng lượng lắng đọng phổi được cải thiện hơn so với các thiết bị sử dụng chất đẩy chlorofluorocarbon (CFC) cũ. Các công thức này có sẵn cho thuốc chủ vận beta₂ tác dụng kéo dài (formoterol), corticosteroid (beclomethasone propionate - BDP, ciclesonide, flunisolide) và thuốc kết hợp cố định (BDP / formoterol, ciclesonide / formoterol) [285]. HFA-ciclesonide (1,1 μm MMAD) đạt được sự lắng đọng ở phổi 52% trong một nghiên cứu liên quan đến bệnh nhân hen nhẹ [286]. Ở những người tình nguyện khỏe mạnh, 53% lắng đọng phổi được ghi nhận với HFA-BDP (0,9 μm MMAD) so với 4% lắng đọng với CFC-BDP kích thước lớn hơn (3,5 μm MMAD) [287]. HFA-

BDP đã được chứng minh là đạt được hiệu quả tương tự trên FEV₁ như đã thấy với CFC-BDP khi sử dụng liều thuốc thấp hơn nhiều ở bệnh nhân hen [288]. Sự kết hợp thuốc cố định của HFA-BDP / formoterol (1,3 µm MMAD) đã được chứng minh là đạt được sự lắng đọng trên tổng thể phổi (total lung deposition, TLD) nhất quán giữa các nhóm bệnh nhân khác nhau bất kể mức độ nặng của bệnh đường thở: đối tượng khỏe mạnh (TLD 34%; FEV₁:112% dự đoán), bệnh nhân hen (TLD 31%; FEV₁ 75% dự đoán) và bệnh nhân COPD (TLD 33%; FEV₁ 44% dự đoán) [289]. HFA-BDP / formoterol cũng được quan sát thấy phân bố đầy đủ đến cả đường hô hấp lớn và đường hô hấp nhỏ với khoảng 2/3 lượng thuốc đến đường hô hấp trung tâm và khoảng 1/3 đến đường hô hấp ngoại vi. Các nghiên cứu mù đôi ngẫu nhiên đã chỉ ra rằng HFA-BDP / formoterol pMDI không thua kém so với sự kết hợp cố định giữa HFA-salmeterol / fluticasone propionate pMDI và ống hít bột khô budesonide / formoterol (DPI) trên các thông số phế dung ký, triệu chứng lâm sàng và kiểm soát hen [290,291]. Ở bệnh nhân hen, chỉ số FOT (chỉ số đo bằng kỹ thuật giao động xung ký cưỡng bức, forced oscillation technique) của đường hô hấp nhỏ được cải thiện khi điều trị bằng HFA-BDP dạng hít so với CFC-BDP, và những quan sát tương tự về FOT đã được ghi nhận trong một nghiên cứu riêng biệt với HFA-ciclesonide so với DPI fluticasone propionate [292,293]. Tính không đồng nhất về thông khí ở tiểu thùy phổi cấp 1 (acinus) được cải thiện khi bệnh nhân hen được chuyển từ thuốc có kích thước hạt lớn như DPI-budesonide sang pMDI HFA-BDP (thuốc có kích thước hạt nhỏ) [294]. Ở bệnh nhân hen, HFA-ciclesonide được chứng minh là làm giảm đáng kể NO phế nang [295], trong khi đó, ngược lại, DPI-fluticasone propionate làm giảm NO phế quản nhưng không làm giảm đối với NO phế nang [296].

Một thiết bị ống hít không có chất đẩy, Respimat™ (Boehringer-Ingelheim, Đức), đã được phát triển để tạo ra thuốc khí dung dưới dạng đám mây hạt mịn di chuyển chậm và phát thuốc ra trong thời gian dài. Thử nghiệm *in vitro* cho thấy thiết bị cung cấp hạt nhỏ (fine particle fraction, FPF) cao ít nhất gấp đôi so với hầu hết CFC-pMDI và DPI [297]. Đối với dung dịch thuốc dạng nước và còn phát ra từ thiết bị này, MMAD nhỏ hơn so với các thiết bị thông thường, lần lượt là 2 µm và 1 µm. Các nghiên cứu chụp nhấp nháy gamma *in vivo* cho thấy tổng lượng lắng đọng phổi với thiết bị cao hơn (45%) so với CFC-pMDI và buồng đệm (26%) khi sử dụng corticosteroid flunisolide ở những đối tượng khỏe mạnh [298] và tổng lượng lắng đọng phổi lớn hơn (52%) so với DPI-budesonide (29%) khi sử dụng corticosteroid budesonide ở bệnh nhân hen [299], trong đó, điều quan trọng là quan sát thấy thuốc phân bố ra ngoại biên nhiều hơn ở phổi so với ống hít bột khô (DPI). Ở những bệnh nhân COPD có kỹ thuật pMDI kém, thiết bị đạt được tổng lượng lắng đọng phổi cao hơn (37%) so với CFC-pMDI (21%) khi sử dụng công thức thuốc kết hợp gồm chất chủ vận beta₂ tác dụng ngắn và chất đối kháng muscarinic tác dụng ngắn [298]. Tiotropium cũng có sẵn trong thiết bị DPI, HandiHaler™ (Boehringer-Ingelheim), với liều hàng ngày cao hơn 18 µg cho thấy tổng lượng lắng đọng ở phổi chỉ bằng 20% liều nạp (filling dose) ở người khỏe mạnh và bệnh nhân COPD [300]. Dữ liệu nghiên cứu cũng cho thấy cả hai lại

dụng cụ phân phối thuốc (respimat và thiết bị DPI với liều tiotropium được kê toa hàng ngày) đều đạt được đặc tính dược động học trong huyết tương tương tự như nhau ở bệnh nhân COPD [301]. Tuy nhiên, cũng có vẻ là nghịch lý, thiết bị đám mây hạt mịn di chuyển chậm (respimat) hiệu quả hơn trong việc đưa tiotropium đến phổi nhưng MPI HandiHaler lại nhận được sự chú ý [302]. Ba thử nghiệm lâm sàng kéo dài 1 năm đều báo cáo sự gia tăng tỷ lệ tử vong khi sử dụng thiết bị Respimat - tiotropium so với giả dược [303], trong khi đó trong thử nghiệm lâm sàng tiến cứu Tìm hiểu tác động lâu dài tiềm ẩn đối với chức năng của Tiotropium (Understanding Potential Long - Term Impacts on Function with Tiotropium, UPLIFT) kéo dài 4 năm, cho thấy không có sự gia tăng tỷ lệ tử vong khi sử dụng thiết bị HandiHaler - tiotropium so với giả dược [304]. Cục Quản lý Dược Liên bang Hoa Kỳ (FDA) hiện đã phê duyệt thiết bị Respimat trong điều trị duy trì hen và COPD ở cả người lớn và trẻ em. Trong một bài bình luận (năm 2010) về tính an toàn của Tiotropium Theresa M. Michele và cs đã nhấn mạnh tầm quan trọng của thiết bị phân phối thuốc và nó là thành phần cực kỳ quan trọng để đạt được hiệu quả điều trị của thuốc hít vào phổi [302]. Bên cạnh yếu tố kích thước hạt quyết định mức độ phân phối thuốc đạt được cũng cần phải tìm hiểu tính chất phân bố các thụ thể thuốc tập trung ở khu vực nào mà thuốc có thể phát huy tác dụng.

So với các thuốc không phải hạt siêu nhỏ (extrafine), sự lắng đọng trong phổi theo vùng của các thuốc hạt siêu nhỏ ở bệnh nhân COPD vừa và nặng tốt hơn cũng như cải thiện đáng kể về thể tích phổi tĩnh và giảm phân bố thuốc ngoài lồng ngực [305-307]. Kết quả từ các nghiên cứu quan sát này ủng hộ kết quả từ một nghiên cứu khác cho thấy rằng việc điều trị ICS với liều thấp hơn (khi sử dụng công thức beclomethasone dipropionate) mang lại kết quả tương đương trong việc ngăn ngừa đợt trầm trọng và khả năng ổn định điều trị tốt hơn sau 2 năm so với không dùng fluticasone hạt siêu nhỏ ở những người bị tắc nghẽn luồng khí từ trung bình đến rất nặng [308]. Ở bệnh nhân COPD, việc sử dụng beclomethasone dipropionate / formoterol hạt siêu mịn đã cải thiện đáng kể FVC [309], bão khí [310,311], khó thở [311] và chất lượng cuộc sống [312]. Gần đây hơn, thuốc hạt siêu mịn với sự kết hợp ba loại thuốc beclomethasone, formoterol và glycopyrronium đã được nghiên cứu trong ba thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên lớn là TRILOGY [313], TRINITY [314] và TRIBUTE [315]. Trong tất cả các thử nghiệm, khi các công thức hạt kích thước lớn (coarse particle) được so sánh, thuốc hạt siêu mịn (extrafine particle) cho thấy sự giảm đáng kể nguy cơ đợt cấp ở mức độ trung bình và nặng [316]. Một số nghiên cứu đã điều tra tác dụng của theophylline đối với chức năng đường hô hấp nhỏ ở những đối tượng mắc bệnh COPD. Ở các đối tượng COPD bị tắc nghẽn luồng khí không hồi phục, việc sử dụng theophylline đã cải thiện tình trạng khí cặn và sức cản đường thở, với kết quả tương đương với kết quả của salbutamol [317,318].

KẾT LUẬN

Hen và COPD đều được đặc trưng bởi sự tham gia và rối loạn chức năng đường thở nhỏ. Trong hầu hết các trường hợp, những bất thường ở phổi ngoại vi có thể phát

triển trước khi tổn thương được xác định và điều trị, do đó làm hạn chế tác dụng của sự can thiệp bằng thuốc. Hiện tại chúng ta đã có các xét nghiệm đơn giản và đáng tin cậy, đồng thời nhất quán cả về độ nhạy và độ lặp lại để xác định bệnh đường hô hấp nhỏ, khiến cho cái gọi là vùng “im lặng” trở nên “ồn ào” hơn nhiều. Mặc dù vậy, dữ liệu về cấu trúc và chức năng của đường thở nhỏ vẫn đòi hỏi phải có kết quả tiêu chuẩn hóa lâm sàng và có tính khẳng định cao. Vẫn cần có những nỗ lực nhiều hơn nữa cho việc đánh giá chức năng toàn diện bệnh nhân có nguy cơ và bệnh nhân mắc bệnh nhẹ để có thể đạt được mục tiêu thay đổi diễn biến tự nhiên của bệnh trong hen và COPD.

Tài liệu tham khảo

1. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med*. 1968;278(25):1355–1360
2. Burgel PR, de Blic J, Chanez P, et al. Update on the roles of distal airways in asthma. *Eur Respir Rev* 2009; 18: 80–95.
3. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364: 709–721.
4. Cosio M, Ghezzo H, Hogg JC, et al. The relations between structural changes in small airways and pulmonary-function tests. *N Engl J Med* 1978; 298: 1277–1281.
5. Desh Deepak et al. Recognition of Small Airways Obstruction in Asthma and COPD - The Road Less Travelled. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2017 Mar, Vol-11(3): TE01-TE05
6. Macklem, P. T., J. Mead. 1967. Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter. *J. Appl. Physiol*. 22(3):395– 401.
7. Hogg, J. C., J. Williams, J. B. Richardson, P. T. Macklem, and W. M. Thurlbeck. 1970. Age as a factor in the distribution of lower-airway conductance and in the pathologic anatomy of obtrusive lung disease. *N. Engl. J. Med*. 282(23):1283–1287.
8. Macklem, P. T. The Physiology of Small Airways. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 157. pp S181–S183, 1998
9. Brown, R., A. J. Woolcock, N. J. Vincent, and P. T. Macklem. 1969. Physiological effects of experimental airway obstruction with beads. *J. Appl. Physiol*. 27(3):328–335
10. Wood, L. D., L. A. Engel, P. Griffin, P. Despas, and P. T. Macklem. 1976. Effect of gas physical properties and flow on lower pulmonary resistance. *J. Appl. Physiol*. 41(2):234–244
11. Macklem, P. T., D. F. Proctor, and J. C. Hogg. 1970. The stability of peripheral airways. *Respir. Physiol*. 8(2):191–203.
12. Hughes, J. M. B., D. Y. Rosenzweig, and P. B. Kivitz. 1970. Site and determinants of airway closure in perfused dog lungs. *Am. Rev. Respir. Dis*. 101:455–456
13. Usmani OS, Singh D, Spinola M, et al. The prevalence of small airways disease in adult asthma: a systematic literature review. *Respir Med* 2016; 116: 19–27.
14. Postma DS, Brightling C, Baldi S, et al. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 402–416.
15. Elliot JG, Jones RL, Abramson MJ, et al. Distribution of airway smooth muscle remodelling in asthma: relation to airway inflammation. *Respirology* 2015; 20: 66–72
16. Crystal RG, Randell SH, Engelhardt JF, et al. Airway epithelial cells: current concepts and challenges. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 772–777
17. Lambrecht BN, Hammad H. The airway epithelium in asthma. *Nat Med* 2012; 18: 684–692
18. Tam A, Wadsworth S, Dorscheid D, et al. The airway epithelium: more than just a structural barrier. *Ther Adv Respir Dis* 2011; 5: 255–273.

19. Okuda K, Chen G, Subramani DB, et al. Localization of secretory mucins MUC5AC and MUC5B in normal/ healthy human airways. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 715–727.
20. Knight DA, Holgate ST. The airway epithelium: structural and functional properties in health and disease. *Respirology* 2003; 8: 432–446.
21. Zhou J, Alvarez-Elizondo MB, Botvinick E, et al. Local small airway epithelial injury induces global smooth muscle contraction and airway constriction. *J Appl Physiol* 2012; 112: 627–637.
22. Dunnill MS. The pathology of asthma, with special reference to changes in the bronchial mucosa. *J Clin Pathol* 1960; 13: 27–33.
23. Montefort S, Roberts JA, Beasley R, et al. The site of disruption of the bronchial epithelium in asthmatic and non-asthmatic subjects. *Thorax* 1992; 47: 499–503.
24. Laitinen LA, Heino M, Laitinen A, et al. Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 599–606
25. Ordonez C, Ferrando R, Hyde DM, et al. Epithelial desquamation in asthma: artifact or pathology? *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2324–2329.
26. Fehrenbach H, Wagner C, Wegmann M. Airway remodeling in asthma: what really matters. *Cell Tissue Res* 2017; 367: 551–569.
27. Carroll N, Elliot J, Morton A, et al. The structure of large and small airways in nonfatal and fatal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 405–410.
28. Cutz E, Levison H, Cooper DM. Ultrastructure of airways in children with asthma. *Histopathology* 2002; 41: 22–36.
29. Qin L, Gibson PG, Simpson JL, et al. Dysregulation of sputum columnar epithelial cells and products in distinct asthma phenotypes. *Clin Exp Allergy* 2019; 49: 1418–1428.
30. Mostaco-Guidolin L, Hajimohammadi S, Vasilescu DM, et al. Application of Euclidean distance mapping for assessment of basement membrane thickness distribution in asthma. *J Appl Physiol* 2017; 123: 473–481.
31. de Boer WI, Sharma HS, Baelemans SM, et al. Altered expression of epithelial junctional proteins in atopic asthma: possible role in inflammation. *Can J Physiol Pharmacol* 2008; 86: 105–112.
32. Xiao C, Puddicombe SM, Field S, et al. Defective epithelial barrier function in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 549–556.
33. van den Bosch WB et al. Structure and function of small airways in asthma patients revisited. *Eur Respir Rev* 2021; 30: 200186
34. Carayol N, Campbell A, Vachier I, et al. Modulation of cadherin and catenins expression by tumor necrosis factor-alpha and dexamethasone in human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 26: 341–347.
35. Coyne CB, Vanhook MK, Gambling TM, et al. Regulation of airway tight junctions by proinflammatory cytokines. *Mol Biol Cell* 2002; 13: 3218–3234.
36. Saatian B, Rezaee F, Desando S, et al. Interleukin-4 and interleukin-13 cause barrier dysfunction in human airway epithelial cells. *Tissue Barriers* 2013; 1: e24333.
37. Canas JA, Sastre B, Rodrigo-Munoz JM, et al. Eosinophil-derived exosomes contribute to asthma remodelling by activating structural lung cells. *Clin Exp Allergy* 2018; 48: 1173–1185.
38. Hackett T-L. Epithelial–mesenchymal transition in the pathophysiology of airway remodelling in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12: 53–59.
39. Wenzel SE, Vitari CA, Shende M, et al. Asthmatic granulomatosis: a novel disease with asthmatic and granulomatous features. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 501–507.
40. Trejo Bittar HE, Doberer D, Mehrad M, et al. Histologic findings of severe/therapy-resistant asthma from video-assisted thoracoscopic surgery biopsies. *Am J Surg Pathol* 2017; 41: 182–188.
41. Bonser LR, Erle DJ. Airway mucus and asthma: the role of MUC5AC and MUC5B. *J Clin Med* 2017; 6: 112. .
42. Evans CM, Raclawska DS, Ttofali F, et al. The polymeric mucin Muc5ac is required for allergic airway hyperreactivity. *Nat Commun* 2015; 6: 6281

43. Curran DR, Cohn L. Advances in mucous cell metaplasia: a plug for mucus as a therapeutic focus in chronic airway disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010; 42: 268–275.
44. Grainge CL, Lau LC, Ward JA, et al. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *N Engl J Med* 2011; 364: 2006–2015.
45. Kuyper LM, Pare PD, Hogg JC, et al. Characterization of airway plugging in fatal asthma. *Am J Med* 2003; 115: 6–11.
46. Malmstrom K, Lohi J, Sajantila A, et al. Immunohistology and remodeling in fatal pediatric and adolescent asthma. *Respir Res* 2017; 18: 94.
47. Saetta M, Di Stefano A, Rosina C, et al. Quantitative structural analysis of peripheral airways and arteries in sudden fatal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 138–143.
48. Wagers S, Lundblad LK, Ekman M, et al. The allergic mouse model of asthma: normal smooth muscle in an abnormal lung? *J Appl Physiol* 2004; 96: 2019–2027.
49. Sorokin L. The impact of the extracellular matrix on inflammation. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 712–723.
50. Saglani S, Molyneux C, Gong H, et al. Ultrastructure of the reticular basement membrane in asthmatic adults, children and infants. *Eur Respir J* 2006; 28: 505–512
51. Hynes RO, Naba A. Overview of the matrisome – an inventory of extracellular matrix constituents and functions. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012; 4: a004903.
52. Suki B, Bates JH. Extracellular matrix mechanics in lung parenchymal diseases. *Respir Physiol Neurobiol* 2008; 163: 33–43.
53. Polio SR, Stasiak SE, Jamieson RR, et al. Extracellular matrix stiffness regulates human airway smooth muscle contraction by altering the cell-cell coupling. *Sci Rep* 2019; 9: 9564
54. Malmstrom J, Larsen K, Malmstrom L, et al. Proteome annotations and identifications of the human pulmonary fibroblast. *J Proteome Res* 2004; 3: 525–537.
55. Elshaw SR, Henderson N, Knox AJ, et al. Matrix metalloproteinase expression and activity in human airway smooth muscle cells. *Br J Pharmacol* 2004; 142: 1318–1324.
56. Johnson PR, Burgess JK, Underwood PA, et al. Extracellular matrix proteins modulate asthmatic airway smooth muscle cell proliferation via an autocrine mechanism. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 690–696.
57. Hendrix AY, Kheradmand F. The role of matrix metalloproteinases in development, repair, and destruction of the lungs. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2017; 148: 1–29.
58. Couchman JR. Transmembrane signaling proteoglycans. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2010; 26: 89–114
59. Keglwich LF, Borger P. The three A's in asthma - airway smooth muscle, airway remodeling & angiogenesis. *Open Respir Med J* 2015; 9: 70–80
60. Nihlberg K, Andersson-Sjoland A, Tufvesson E, et al. Altered matrix production in the distal airways of individuals with asthma. *Thorax* 2010; 65: 670–676
61. Weitoft M, Andersson C, Andersson-Sjoland A, et al. Controlled and uncontrolled asthma display distinct alveolar tissue matrix compositions. *Respir Res* 2014; 15: 67.
62. Holgate ST. Epithelium dysfunction in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1233–1244; quiz 45-6.
63. Johnson PR, Black JL, Carlin S, et al. The production of extracellular matrix proteins by human passively sensitized airway smooth-muscle cells in culture: the effect of beclomethasone. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2145–2151.
64. Doucet C, Brouty-Boye D, Pottin-Clemenceau C, et al. Interleukin (IL) 4 and IL-13 act on human lung fibroblasts. Implication in asthma. *J Clin Invest* 1998; 101: 2129–2139.
65. Al-Alawi M, Hassan T, Chotirmall SH. Transforming growth factor β and severe asthma: a perfect storm. *Respir Med* 2014; 108: 1409–1423.
66. Liu G, Cooley MA, Nair PM, et al. Airway remodelling and inflammation in asthma are dependent on the extracellular matrix protein fibulin-1c. *J Pathol* 2017; 243: 510–523
67. Bai TR, Cooper J, Koelmeyer T, et al. The effect of age and duration of disease on airway structure in fatal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 663–669

68. Wilson JW, Li X, Pain MC. The lack of distensibility of asthmatic airways. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 806–809
69. Niimi A, Matsumoto H, Takemura M, et al. Relationship of airway wall thickness to airway sensitivity and airway reactivity in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 983–988.
70. Lambert RK, Codd SL, Alley MR, et al. Physical determinants of bronchial mucosal folding. *J Appl Physiol* 1994; 77: 1206–1216.
71. Jensen A, Atileh H, Suki B, et al. Selected contribution: airway caliber in healthy and asthmatic subjects: effects of bronchial challenge and deep inspirations. *J Appl Physiol* 2001; 91: 506–515.
72. Brown RH, Scichilone N, Mudge B, et al. High-resolution computed tomographic evaluation of airway distensibility and the effects of lung inflation on airway caliber in healthy subjects and individuals with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 994–1001
73. Slats AM, Janssen K, van Schadewijk A, et al. Expression of smooth muscle and extracellular matrix proteins in relation to airway function in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1196–1202
74. Mauad T, Silva LF, Santos MA, et al. Abnormal alveolar attachments with decreased elastic fiber content in distal lung in fatal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 857–862.
75. Khan MA, Ellis R, Inman MD, et al. Influence of airway wall stiffness and parenchymal tethering on the dynamics of bronchoconstriction. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2010; 299: L98–L108
76. Pascoe CD, Seow CY, Hackett TL, et al. Heterogeneity of airway wall dimensions in humans: a critical determinant of lung function in asthmatics and nonasthmatics. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2017; 312: L425–L431.
77. James A, Carroll N. Airway smooth muscle in health and disease; methods of measurement and relation to function. *Eur Respir J* 2000; 15: 782–789.
78. Ebina M, Yaegashi H, Takahashi T, et al. Distribution of smooth muscles along the bronchial tree. A morphometric study of ordinary autopsy lungs. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1322–1326.
79. Jones RL, Elliot JG, James AL. Estimating airway smooth muscle cell volume and number in airway sections. Sources of variability. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2014; 50: 246–252
80. James AL, Pare PD, Hogg JC. The mechanics of airway narrowing in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 242–246
81. Ebina M, Takahashi T, Chiba T, et al. Cellular hypertrophy and hyperplasia of airway smooth muscles underlying bronchial asthma. A 3-D morphometric study. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 720–726.
82. James AL, Elliot JG, Jones RL, et al. Airway smooth muscle hypertrophy and hyperplasia in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 1058–1064.
83. Prescott GW, Gregory MD, Ronald EF, et al. Hyperplasia of smooth muscle in mild to moderate asthma without changes in cell size or gene expression. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 1001–1006
84. Ward JE, Harris T, Bamford T, et al. Proliferation is not increased in airway myofibroblasts isolated from asthmatics. *Eur Respir J* 2008; 32: 362–371.
85. Ijpma G, Panariti A, Lauzon AM, et al. Directional preference of airway smooth muscle mass increase in human asthmatic airways. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2017; 312: L845–L854.
86. Salter B, Pray C, Radford K, et al. Regulation of human airway smooth muscle cell migration and relevance to asthma. *Respir Res* 2017; 18: 156.
87. Wang KCW, Le Cras TD, Larcombe AN, et al. Independent and combined effects of airway remodelling and allergy on airway responsiveness. *Clin Sci* 2018; 132: 327–338.
88. James AL, Bai TR, Mauad T, et al. Airway smooth muscle thickness in asthma is related to severity but not duration of asthma. *Eur Respir J* 2009; 34: 1040–1045.
89. Mead J. Point: airway smooth muscle is useful. *J Appl Physiol* 2007; 102: 1708–1709.
90. Fredberg JJ. Counterpoint: airway smooth muscle is not useful. *J Appl Physiol* 2007; 102: 1709–1710.

91. Seow C, Mitzner W, Irvin C, et al. Point: counterpoint comments. *J Appl Physiol* 2007; 102: 1712.
92. Ford LE. Comment on point: counterpoint: "airway smooth muscle is/is not useful". *J Appl Physiol* 2007; 102: 2407.
93. Seow CY, Fredberg JJ. Historical perspective on airway smooth muscle: the saga of a frustrated cell. *J Appl Physiol* 2001; 91: 938–952.
94. Mitzner W. Airway smooth muscle: the appendix of the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 787–790.
95. Cieri RL. Pulmonary smooth muscle in vertebrates: a comparative review of structure and function. *Integr Comp Biol* 2019; 59: 10–28.
96. Howarth PH, Knox AJ, Amrani Y, et al. Synthetic responses in airway smooth muscle. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: Suppl. 2, S32–S50.
97. Chin LY, Bosse Y, Pascoe C, et al. Mechanical properties of asthmatic airway smooth muscle. *Eur Respir J* 2012; 40: 45–54
98. Cerrina J, Labat C, Haye-Legrande I, et al. Human isolated bronchial muscle preparations from asthmatic patients: effects of indomethacin and contractile agonists. *Prostaglandins* 1989; 37: 457–469.
99. Bai TR. Abnormalities in airway smooth muscle in fatal asthma. A comparison between trachea and bronchus. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 441–443.
100. Bramley AM, Thomson RJ, Roberts CR, et al. Hypothesis: excessive bronchoconstriction in asthma is due to decreased airway elastance. *Eur Respir J* 1994; 7: 337–341
101. Thomson RJ, Bramley AM, Schellenberg RR. Airway muscle stereology: implications for increased shortening in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 749–757.
102. Ijpma G, Kachmar L, Matusovsky OS, et al. Human trachealis and main bronchi smooth muscle are normoresponsive in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 884–893.
103. Whicker SD, Armour CL, Black JL. Responsiveness of bronchial smooth muscle from asthmatic patients to relaxant and contractile agonists. *Pulm Pharmacol* 1988; 1: 25–31.
104. Bjorck T, Gustafsson LE, Dahlen SE. Isolated bronchi from asthmatics are hyperresponsive to adenosine, which apparently acts indirectly by liberation of leukotrienes and histamine. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1087–1091.
105. Goldie RG, Spina D, Henry PJ, et al. In vitro responsiveness of human asthmatic bronchus to carbachol, histamine, beta-adrenoceptor agonists and theophylline. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 22: 669–676
106. de Jongste JC, Mons H, Bonta IL, et al. In vitro responses of airways from an asthmatic patient. *Eur J Respir Dis* 1987; 71: 23–29.
107. Bosse Y, Sobieszek A, Pare PD, et al. Length adaptation of airway smooth muscle. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 62–67
108. Bosse Y, Chin LY, Pare PD, et al. Adaptation of airway smooth muscle to basal tone: relevance to airway hyperresponsiveness. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009; 40: 13–18.
109. Bosse Y, Chapman DG, Pare PD, et al. A 'good' muscle in a 'bad' environment: the importance of airway smooth muscle force adaptation to airway hyperresponsiveness. *Respir Physiol Neurobiol* 2011; 179: 269–275.
110. Mitchell RW, Ruhlmann E, Magnussen H, et al. Passive sensitization of human bronchi augments smooth muscle shortening velocity and capacity. *Am J Physiol* 1994; 267: L218–L222.
111. Ma X, Cheng Z, Kong H, et al. Changes in biophysical and biochemical properties of single bronchial smooth muscle cells from asthmatic subjects. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 283: L1181–L1189.
112. Oliver MN, Fabry B, Marinkovic A, et al. Airway hyperresponsiveness, remodeling, and smooth muscle mass: right answer, wrong reason? *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007; 37: 264–272
113. Matusovsky OS, Kachmar L, Ijpma G, et al. Peripheral airway smooth muscle, but not the trachealis, is hypercontractile in an equine model of asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2016; 54: 718–727

114. Solway J, Fredberg JJ. Perhaps airway smooth muscle dysfunction contributes to asthmatic bronchial hyperresponsiveness after all. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 17: 144–146.
115. Harvey BC, Parameswaran H, Lutchen KR. Can breathing-like pressure oscillations reverse or prevent narrowing of small intact airways? *J Appl Physiol* 2015; 119: 47–54.
116. Robinson PD, Latzin P, Verbanck S, et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single- breath tests. *Eur Respir J* 2013; 41: 507
117. Huber HL, Koessler KK. The pathology of bronchial asthma. *Arch Int Med* 1922; 30: 689–760.
118. Woolcock AJ, Salome CM, Yan K. The shape of the dose-response curve to histamine in asthmatic and normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 71–75.
119. Lambert RK, Wiggs BR, Kuwano K, et al. Functional significance of increased airway smooth muscle in asthma and COPD. *J Appl Physiol* 1993; 74: 2771–2781.
120. Noble PB, Jones RL, Needi ET, et al. Responsiveness of the human airway in vitro during deep inspiration and tidal oscillation. *J Appl Physiol* 2011; 110: 1510–1518.
121. Laennec R. *Traité de l'auscultation médiate et des maladies des poumons et du coeur*. New York: Samuel S and William Wood; 1819.
122. Gairdner WT. On the pathological states of the lung connected with bronchitis and bronchial obstruction. *Mon J Med Sci*. 1850;2(8):122–38
123. Leopold JG, Gough J. The centrilobular form of hypertrophic emphysema and its relation to chronic bronchitis. *Thorax*. 1957;12(3):219–35.
124. McLean KH. The pathogenesis of pulmonary emphysema. *Am J Med*. 1958;25(1):62–74
125. Macklem PT, Fraser RG, Brown WG. Bronchial pressure measurements in emphysema and bronchitis. *J Clin Invest*. 1965;44:897–905.
126. Burgel PR. The role of small airways in obstructive airway diseases. *Eur Respir Rev*. 2011;20(119):23–33.
127. Heppleston AG, Leopold JG. Chronic pulmonary emphysema: anatomy and pathogenesis. *Am J Med*. 1961;31:279–91.
128. Martinez FJ, Han MK, Allinson JP, Barr RG, Boucher RC, Calverley PMA, et al. At the root: defining and halting progression of early chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(12): 1540–51.
129. Mead J. The lung's "quiet zone". *N Engl J Med*. 1970;282(23):1318–9.
130. Allen TC. Pathology of small airways disease. *Arch Pathol Lab Med*. 2010; 134(5):702–18
131. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(26):2645–53.
132. Hutchison N, Fligny C, Duffield JS. Resident mesenchymal cells and fibrosis. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(7):962–71
133. Florez-Sampedro L, Song S, Melgert BN. The diversity of myeloid immune cells shaping wound repair and fibrosis in the lung. *Regeneration*. 2018;5(1):3–25
134. Crystal RG. Airway basal cells. The "smoking gun" of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(12):1355–62.
135. Polosukhin VV, Richmond BW, Du RH, Cates JM, Wu P, Nian H, et al. Secretory IgA deficiency in individual small airways is associated with persistent inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 195(8):1010–21.
136. Polosukhin VV, Cates JM, Lawson WE, Zaynagetdinov R, Milstone AP, Massion PP, et al. Bronchial secretory immunoglobulin a deficiency correlates with airway inflammation and progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(3):317–27
137. Staudt MR, Buro-Auremma LJ, Walters MS, Salit J, Vincent T, Shaykhiev R, et al. Airway Basal stem/progenitor cells have diminished capacity to regenerate airway epithelium in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(8):955–8.
138. Gohy ST, Hupin C, Fregimilicka C, Detry BR, Bouzin C, Gaide Chevronay H, et al. Imprinting of the COPD airway epithelium for dedifferentiation and mesenchymal transition. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1258–72.

139. Milara J, Peiro T, Serrano A, Cortijo J. Epithelial to mesenchymal transition is increased in patients with COPD and induced by cigarette smoke. *Thorax*. 2013;68(5):410–20.
140. Heijink IH, Noordhoek JA, Timens W, van Oosterhout AJ, Postma DS. Abnormalities in airway epithelial junction formation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(11):1439–42.
141. O'Toole RF, Shukla SD, Walters EH. Does upregulated host cell receptor expression provide a link between bacterial adhesion and chronic respiratory disease? *J Transl Med*. 2016;14(1):304
142. Arnason JW, Murphy JC, Kooi C, Wiehler S, Traves SL, Shelfoon C, et al. Human beta-defensin-2 production upon viral and bacterial co-infection is attenuated in COPD. *PLoS One*. 2017;12(5):e0175963.
143. Amatngalim GD, Schrupf JA, Henic A, Dronkers E, Verhoosel RM, Ordonez SR, et al. Antibacterial defense of human airway epithelial cells from chronic obstructive pulmonary disease patients induced by acute exposure to nontypeable *Haemophilus influenzae*: modulation by cigarette smoke. *J Innate Immun*. 2017;9(4):359–74.
144. Eurlings IM, Dentener MA, Cleutjens JP, Peutz CJ, Rohde GG, Wouters EF, et al. Similar matrix alterations in alveolar and small airway walls of COPD patients. *BMC Pulm Med*. 2014;14:90
145. Kranenburg AR et al. Enhanced bronchial expression of extracellular matrix proteins in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Pathol*. 2006; 126(5):725–35
146. Annoni R, Lancas T, Yukimatsu Tanigawa R, de Medeiros Matsushita M, de Moraes Fernezhian S, Bruno A, et al. Extracellular matrix composition in COPD. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1362–73
147. Simon T, Bromberg JS. Regulation of the immune system by laminins. *Trends Immunol*. 2017;38(11):858–71.
148. Chen J, Carcamo JM, Borquez-Ojeda O, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Golde DW. The laminin receptor modulates granulocyte-macrophage colony-stimulating factor receptor complex formation and modulates its signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(24):14000–5.
149. Chiba K, Zhao W, Chen J, Wang J, Cui HY, Kawakami H, et al. Neutrophils secrete MIP-1 beta after adhesion to laminin contained in basement membrane of blood vessels. *Br J Haematol*. 2004;127(5):592–7
150. Adair-Kirk TL, Atkinson JJ, Kelley DG, Arch RH, Miner JH, Senior RM. A chemotactic peptide from laminin alpha 5 functions as a regulator of inflammatory immune responses via TNF alpha-mediated signaling. *J Immunol*. 2005;174(3):1621–9.
151. Khan KM, Falcone DJ. Role of laminin in matrix induction of macrophage urokinase-type plasminogen activator and 92-kDa metalloproteinase expression. *J Biol Chem*. 1997;272(13):8270–5
152. Jalalvand F, Su YC, Morgelin M, Brant M, Hallgren O, Westergren-Thorsson G, et al. *Haemophilus influenzae* protein F mediates binding to laminin and human pulmonary epithelial cells. *J Infect Dis*. 2013;207(5):803–13.
153. Tan TT, Forsgren A, Riesbeck K. The respiratory pathogen *Moraxella catarrhalis* binds to laminin via ubiquitous surface proteins A1 and A2. *J Infect Dis*. 2006;194(4):493–7.
154. Singh B et al. The respiratory pathogen *Moraxella catarrhalis* targets collagen for maximal adherence to host tissues. *MBio*. 2016;7(2):e00066.
155. Abdillahi SM, Bober M, Nordin S, Hallgren O, Baumgarten M, Erjefalt J, et al. Collagen VI is upregulated in COPD and serves both as an adhesive target and a bactericidal barrier for *Moraxella catarrhalis*. *J Innate Immun*. 2015; 7(5):506–17
156. Hogg JC, Chu FS, Tan WC, Sin DD, Patel SA, Pare PD, et al. Survival after lung volume reduction in chronic obstructive pulmonary disease: insights from small airway pathology. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(5):454–9.
157. Cosio MG, Hale KA, Niewoehner DE. Morphologic and morphometric effects of prolonged cigarette smoking on the small airways. *Am Rev Respir Dis*. 1980;122(2):265–21

158. Innes AL, Woodruff PG, Ferrando RE, Donnelly S, Dolganov GM, Lazarus SC, et al. Epithelial mucin stores are increased in the large airways of smokers with airflow obstruction. *Chest*. 2006;130(4):1102–8.
159. Lumsden AB, McLean A, Lamb D. Goblet and Clara cells of human distal airways: evidence for smoking induced changes in their numbers. *Thorax*. 1984;39(11):844–9.
160. Ebert RV, Terracio MJ. The bronchiolar epithelium in cigarette smokers. Observations with the scanning electron microscope. *Am Rev Respir Dis*. 1975;111(1):4–11.
161. Zheng Z, Qi Y, Xu X, Jiang H, Li Z, Yang Q, et al. Sputum mucin 1 is increased during the acute phase of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *J Thorac Dis*. 2017;9(7):1873–82.
162. Damera G, Pham TH, Zhang J, Ward CK, Newbold P, Ranade K, et al. A sputum proteomic signature that associates with increased IL-1beta levels and bacterial exacerbations of COPD. *Lung*. 2016;194(3):363–9.
163. Roos AB, Sethi S, Nikota J, Wrona CT, Dorrington MG, Sanden C, et al. IL-17A and the promotion of neutrophilia in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(4):428–37.
164. Lai SK, Wang YY, Wirtz D, Hanes J. Micro- and macrorheology of mucus. *Adv Drug Deliv Rev*. 2009;61(2):86–100
165. Hessel J, Heldrich J, Fuller J, Staudt MR, Radisch S, Hollmann C, et al. Intraflagellar transport gene expression associated with short cilia in smoking and COPD. *PLoS One*. 2014;9(1):e85453
166. Lam HC, Cloonan SM, Bhashyam AR, Haspel JA, Singh A, Sathirapongsasuti JF, et al. Histone deacetylase 6-mediated selective autophagy regulates COPD-associated cilia dysfunction. *J Clin Invest*. 2013;123(12):5212–30.
167. Yaghi A, Zaman A, Cox G, Dolovich MB. Ciliary beating is depressed in nasal cilia from chronic obstructive pulmonary disease subjects. *Respir Med*. 2012; 106(8):1139–47.
168. Saetta M, Turato G, Baraldo S, Zanin A, Braccioni F, Mapp CE, et al. Goblet cell hyperplasia and epithelial inflammation in peripheral airways of smokers with both symptoms of chronic bronchitis and chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(3 Pt 1):1016–21.
169. Caramori G, Di Gregorio C, Carlstedt I, Casolari P, Guzzinati I, Adcock IM, et al. Mucin expression in peripheral airways of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Histopathology*. 2004;45(5):477–84.
170. Thurlbeck WM, Malaka D, Murphy K. Goblet cells in the peripheral airways in chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis*. 1975;112(1):65–9
171. Higham et al. The pathology of small airways disease in COPD: historical aspects and future directions. *Respiratory Research* (2019) 20:49
172. Kesimer M, Ford AA, Ceppe A, Radicioni G, Cao R, Davis CW, et al. Airway mucin concentration as a marker of chronic bronchitis. *N Engl J Med*. 2017; 377(10):911–22.
173. Kirkham S, Kolsum U, Rousseau K, Singh D, Vestbo J, Thornton DJ. MUC5B is the major mucin in the gel phase of sputum in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(10): 1033–9.
174. Komatsu K, Jono H, Lim JH, Imasato A, Xu H, Kai H, et al. Glucocorticoids inhibit nontypeable *Haemophilus influenzae*-induced MUC5AC mucin expression via MAPK phosphatase-1-dependent inhibition of p38 MAPK. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;377(3):763–8.
176. Araki N, Yanagihara K, Morinaga Y, Yamada K, Nakamura S, Yamada Y, et al. Azithromycin inhibits nontypeable *Haemophilus influenzae*-induced MUC5AC expression and secretion via inhibition of activator protein-1 in human airway epithelial cells. *Eur J Pharmacol*. 2010;644(1–3):209–14.
177. Yan F, Li W, Jono H, Li Q, Zhang S, Li JD, et al. Reactive oxygen species regulate *Pseudomonas aeruginosa* lipopolysaccharide-induced MUC5AC mucin expression via PKC-NADPH oxidase-ROS-TGF- α signaling pathways in human airway epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;366(2):513–9

178. Ganesan S, Comstock AT, Kinker B, Mancuso P, Beck JM, Sajjan US. Combined exposure to cigarette smoke and nontypeable *Haemophilus influenzae* drives development of a COPD phenotype in mice. *Respir Res.* 2014;15:11.
179. Herr C, Han G, Li D, Tschernig T, Dinh QT, Beisswenger C, et al. Combined exposure to bacteria and cigarette smoke resembles characteristic phenotypes of human COPD in a murine disease model. *Exp Toxicol Pathol.* 2015;67(3):261–9
180. Niewoehner DE, Kleinerman J, Rice DB. Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *N Engl J Med.* 1974;291:755–8.
181. Saetta M, Di Stefano A, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Mapp CE, et al. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(3 Pt 1):822–6
182. Turato G, Zuin R, Miniati M, Baraldo S, Rea F, Beghe B, et al. Airway inflammation in severe chronic obstructive pulmonary disease: relationship with lung function and radiologic emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):105–10.
183. Baraldo S, Turato G, Badin C, Bazzan E, Beghe B, Zuin R, et al. Neutrophilic infiltration within the airway smooth muscle in patients with COPD. *Thorax.* 2004;59(4):308–12.
184. Kim V, Kelemen SE, Abuel-Haija M, Gaughan JP, Sharafkaneh A, Evans CM, et al. Small airway mucous metaplasia and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *COPD.* 2008;5(6):329–38.
185. Plumb J, Smyth LJ, Adams HR, Vestbo J, Bentley A, Singh SD. Increased T-regulatory cells within lymphocyte follicles in moderate COPD. *Eur Respir J.* 2009;34(1):89–94
186. Hogg JC, Pare PD, Hackett TL. The contribution of small airway obstruction to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Physiol Rev.* 2017;97(2):529–52
187. Berg K, Wright JL. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease: progress in the 20th and 21st centuries. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140(12):1423–8.
188. Papakonstantinou E, Karakioulakis G, Batzios S, Savic S, Roth M, Tamm M, et al. Acute exacerbations of COPD are associated with significant activation of matrix metalloproteinase 9 irrespectively of airway obstruction, emphysema and infection. *Respir Res.* 2015;16:78.
189. Hogg JC, Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Pathol* 4: 435–459, 2009.
190. Postma DS, Kerstjens HA. Characteristics of airway hyperresponsiveness in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 158, Suppl 2: S187–S192, 1998
191. Postma DS, Timens W. Remodeling in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 3: 434–439, 2006
192. Ruzena Tkacova et al. Airway hyperresponsiveness in chronic obstructive pulmonary disease: A marker of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome?. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1571-9
193. Martin C, Uhlig S, Ullrich V. Videomicroscopy of methacholine-induced contraction of individual airways in precision-cut lung slices. *Eur Respir J* 9: 2479–2487, 1996
194. Sanderson MJ. Exploring lung physiology in health and disease with lung slices. *Pulm Pharmacol Ther* 24: 452–465, 2011
195. Cooper PR, Poll CT, Barnes PJ, Sturton RG. Involvement of IL-13 in tobacco smoke-induced changes in the structure and function of rat intrapulmonary airways. *Am J Respir Cell Mol Biol* 43: 220–226, 2010
196. Maarsingh H et al. Small airway hyperresponsiveness in COPD: relationship between structure and function in lung slices. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 316: L537–L546, 2019
197. Wood, L. D. N., and A. C. Bryan. 1969. Effect of increased ambient pressure on the flow-volume curve of the lungs. *J. Appl. Physiol.* 27:4.
198. Despas, P. J., M. Leroux, and P. T. Macklem. 1972. Site of airway obstruction in asthma as determined by measuring maximal expiratory flow breathing air and a helium-oxygen mixture. *J. Clin. Invest.* 51(12):3235– 3243

199. Antic, R., and P. T. Macklem. 1976. The influence of clinical factors on site of airway obstruction in asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 114(5):851– 859.
200. Lisboa, C., L. D. Wood, J. Jardim, and P. T. Macklem. 1980. Relation between flow, curvilinearity, and density dependence of pulmonary pressure–flow curves. *J. Appl. Physiol.* 48(5):878–885
201. Woolcock, A. J., N. J. Vincent, and P. T. Macklem. 1969. Frequency dependence of compliance as a test for obstruction in the small airways. *J. Clin. Invest.* 48(6):1097–1106
202. King, G., S. Eberl, C. M. Salome, S. R. Meikle, and A. J. Woolcock. 1997. Airway closure measured by a Technegas bolus and SPECT. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 155:682–688.
203. Engel, L. A., A. Grassino, and N. R. Anthonisen. 1975. Demonstration of airway closure in man. *J. Appl. Physiol.* 38:1117–1125.
204. Dollfuss, R. E., M. Milie-Emili, and D. V. Bates. 1967. Regional ventilation of the lung studied with bonuses of 133e. *Respir. Physiol.* 2:234
205. King, G., S. Eberl, C. M. Salome, I. H. Young, and A. J. Woolcock. 1998. Differences in airway closure between normals and asthmatics measured by SPECT and Technegas. *Am J Respir Crit Care Med Vol 158.* pp 1900–1906, 1998
206. Woolcock, A. J., P. T. Macklem, J. C. Hogg, N. J. Wilson, J. A. Nadel, N. R. Frank, and J. Brain. 1969. Effect of vagal stimulation on central and peripheral airways in dogs. *J. Appl. Physiol.* 26(6):806–813.
207. Woolcock, J., P. T. Macklem, J. C. Hogg, and N. J. Wilson. 1969. Influence of autonomic nervous system on airway resistance and elastic recoil. *J. Appl. Physiol.* 26(6):814
208. Gibbons, W. J., A. Sharma, D. Loughheed, and P. T. Macklem. 1996. Detection of excessive bronchoconstriction in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 153(2):582–589
209. Konstantinos Katsoulis K, Kostikas K, Kontakiotis T. Techniques for assessing small airways function: possible applications in asthma and COPD. *Respir Med* 2016; 119: e2–e9
210. McNulty W, Usmani OS. Techniques of assessing small airways dysfunction. *Eur Clin Respir J* 2014; 1.
211. Patyk M, Obojski A, Sokolowska-Dabek D, et al. Airway wall thickness and airflow limitations in asthma assessed in quantitative computed tomography. *Ther Adv Respir Dis* 2020; 14: 1753466619898598.
212. Nakano Y, Wong JC, de Jong PA, et al. The prediction of small airway dimensions using computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 142–146
213. King GG, Farrow CE, Chapman DG. Dismantling the pathophysiology of asthma using imaging. *Eur Respir Rev* 2019; 28: 180111.
214. Busacker A, Newell JD Jr, Keefe T, et al. A multivariate analysis of risk factors for the air-trapping asthmatic phenotype as measured by quantitative CT analysis. *Chest* 2009; 135: 48–56.
215. Goldin JG, Tashkin DP, Kleerup EC, et al. Comparative effects of hydrofluoroalkane and chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate inhalation on small airways: assessment with functional helical thin-section computed tomography. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: S258–S267.
216. Roos JE, McAdams HP, Kaushik SS, et al. Hyperpolarized gas MR imaging: technique and applications. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2015; 23: 217–229.
217. Svenningsen S, Kirby M, Starr D, et al. What are ventilation defects in asthma? *Thorax* 2014; 69: 63–71.
218. Venegas JG, Winkler T, Musch G, et al. Self-organized patchiness in asthma as a prelude to catastrophic shifts. *Nature* 2005; 434: 777–782.
219. Eddy RL, Matheson AM, Svenningsen S, et al. Nonidentical twins with asthma: spatially matched CT airway and MRI ventilation abnormalities. *Chest* 2019; 156: e111–e116.
220. De Lange EE, Altes TA, Patrie JT, et al. The variability of regional airflow obstruction within the lungs of patients with asthma: assessment with hyperpolarized helium-3 magnetic resonance imaging. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1072–1078

221. De Lange EE, Altes TA, Patrie JT, et al. Changes in regional airflow obstruction over time in the lungs of patients with asthma: evaluation with ³He MR imaging. *Radiology* 2009; 250: 567–575.
222. Terry PB, Traystman RJ. The clinical significance of collateral ventilation. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13: 2251–2257.
223. Eddy RL, Svenningsen S, Licskai C, et al. Hyperpolarized helium 3 MRI in mild-to-moderate asthma: prediction of postbronchodilator reversibility. *Radiology* 2019; 293: 212–220.
224. De Lange EE, Altes TA, Patrie JT, et al. Evaluation of asthma with hyperpolarized helium-3 MRI: correlation with clinical severity and spirometry. *Chest* 2006; 130: 1055–1062.
225. Svenningsen S, Nair P, Guo F, et al. Is ventilation heterogeneity related to asthma control? *Eur Respir J* 2016; 48: 370–379
226. Masato Karayama et al. Physiological and morphological differences of airways between COPD and asthma–COPD overlap. *Scientific Reports* | (2019) 9:7818
227. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 138: 16-27, 2016
228. Day K, Ostridge K, et al. Interrelationships among small airways dysfunction, neutrophilic inflammation, and exacerbation frequency in COPD. *Chest* 159: 1391-1399, 2021.
229. Graham BL et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official american thoracic society and european respiratory society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med* 200: e70-e88, 2019.
230. Morris ZQ, Coz A and Starosta D. An isolated reduction of the FEV3/FVC ratio is an indicator of mild lung injury. *Chest* 144: 1117-1123, 2013.
231. Borekci S et al. A simple measure to assess hyperinflation and air trapping: 1-Forced expiratory volume in three second/forced vital capacity. *Balkan Med J* 34: 113-118, 2017
232. Dilektasli AG et al. A novel spirometric measure identifies mild COPD unidentified by standard criteria. *Chest* 150: 1080-1090, 2016.
233. Saint-Pierre M et al. Is the slow vital capacity clinically useful to uncover airflow limitation in subjects with preserved FEV1/FVC ratio? *Chest* 156: 497-506, 2019.
234. Yan Li et al. Evaluation of small airway function and its application in patients with chronic obstructive pulmonary disease (Review) . *Experimental and therapeutic medicine* 22: 1386, 2021.
235. Li K et al. Influence of emphysema and air trapping heterogeneity on pulmonary function in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 14: 2863-2872, 2019.
236. Chiu HY et al. Small airway dysfunction by impulse oscillometry in symptom- atic patients with preserved pulmonary function. *J Allergy Clin Immunol Pract* 8: 229-235.e3, 2020
237. Su ZQ et al. Significances of spirometry and impulse oscillometry for detecting small airway disorders assessed with endobronchial optical coherence tomography in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 13: 3031-3044, 2018.
238. Desai U and Joshi JM. Impulse oscillometry. *Adv Respir Med* 87: 235-238, 2019.
239. Kanazawa H et al. Potential roles of pentosidine in age-related and disease-related impairment of pulmonary functions in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 127: 899-904, 2011
240. Boeck L et al. Single-breath washout tests to assess small airway disease in COPD. *Chest* 150: 1091-1100, 2016.
241. Bell AS et al. Feasibility and challenges of using multiple breath washout in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 13: 2113-2119, 2018.
242. Jetmalani K et al. Peripheral airway dysfunction and relationship with symptoms in smokers with preserved spirometry. *Respirology* 23: 512-518, 2018.
243. Criner RN et al. Relationship between diffusion capacity and small airway abnormality in COPD. *Gene. Respir Res* 20: 269, 2019
244. Wang JY et al. Lung function measurement with multiple-breath-helium washout system. *Med Eng Phys* 35: 457-469, 2013

245. Port J et al. A simple method to reconstruct the molar mass signal of respiratory gas to assess small airways with a double-tracer gas single-breath washout. *Med Biol Eng Comput* 55: 1975-1987, 2017.
246. Hirano T et al. Relationship between alveolar nitric oxide concentration in exhaled air and small airway function in COPD. *J Breath Res* 7: 046002, 2013. .
247. Santus P et al. Effects of bronchodilation on biomarkers of peripheral airway inflammation in COPD. *Pharmacoll Res* 133: 160-169, 2018
248. Hersh CP et al. Paired inspiratory-expiratory chest CT scans to assess for small airways disease in COPD. *Respir Res* 14: 42, 2013.
249. Timmins SC et al. The relationship between airflow obstruction, emphysema extent, and small airways function in COPD. *Chest* 142: 312-319, 2012.
250. Vasilescu DM et al. Noninvasive imaging biomarker identifies small airway damage in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 200: 575-581, 2019.
251. Tanabe N et al. Direct evaluation of peripheral airways using ultra-high-resolution CT in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Radiol* 120: 108687, 2019
252. Yokoe K et al. Usefulness of 99mTc-Technegas and 133Xe dynamic SPECT in ventilatory impairment. *Nucl Med Commun* 27: 887-892, 2006.
253. Chen Y et al. Validation of human small airway measurements using endobronchial optical coherence tomography. *Respir Med* 109: 1446-1453, 2015.
254. Horsfield K, Cumming G. Morphology of the bronchial tree in man. *J Appl Physiol* 1968;24:373–383
255. Van Brabant H, Cauberghs M, Verbeken E, Moerman P, Lauweryns JM, van de Woestijne KP. Partitioning of pulmonary impedance in excised human and canine lungs. *J Appl Physiol* 1983;55:1733–1742.
256. Yanai M, Sekizawa K, Ohrui T, Sasaki H, Takishima T. Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure. *J Appl Physiol* 1992;72:1016–1023.
257. Nakano Y et al. Computed tomographic measurements of airway dimensions and emphysema in smokers. Correlation with lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1102–1108.
258. Orlandi I et al. Chronic obstructive pulmonary disease: thin-section CT measurement of airway wall thickness and lung attenuation. *Radiology* 2005;234:604–610.
259. Patel BD et al. Airway wall thickening and emphysema show independent familial aggregation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:500–505
260. Hasegawa M et al. Airflow limitation and airway dimensions in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1309–1315.
261. Nakano Y et al. The prediction of small airway dimensions using computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:142–146
262. James C. Hogg et al. Micro-Computed Tomography Measurements of Peripheral Lung Pathology in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc Vol 6*. pp 546–549, 2009
263. Steven Booth et al A Single-Cell Atlas of Small Airway Disease in Chronic Obstructive Pulmonary Disease A Cross-Sectional Study. *Am J Respir Crit Care Med Vol 208*, Iss 4, pp 472–486, Aug 15, 2023
264. Pike D et al. Ventilation heterogeneity in ex-smokers without airflow limitation. *Acad Radiol* 22: 1068-1078, 2015.
265. Stavngaard T et al. Hyperpolarized 3He MRI and 81mKr SPECT in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32: 448-457, 2005.
266. Capaldi DP et al. Pulmonary imaging biomarkers of gas trapping and emphysema in COPD: (3)He MR imaging and CT parametric response maps. *Radiology* 279: 597-608, 2016
267. van Beek EJ et al: Hyperpolarised 3He MRI versus HRCT in COPD and normal volunteers: PHIL trial. *Eur Respir J* 34: 1311-1321, 2009
268. MacNeil JL et al. Pulmonary imaging phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease using multiparametric response maps. *Radiology* 295: 227-236, 2020.

269. Kirby M et al. Hyperpolarized ³He and ¹²⁹Xe MR imaging in healthy volunteers and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Radiology* 265: 600-610, 2012
270. Braido F et al. Clara cell 16 protein in COPD sputum: A marker of small airways damage? *Respir Med* 101: 2119-2124, 2007.
271. Hao W et al. Increased chemokines levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Correlation with quantitative computed tomography metrics. *Br J Radiol* 94: 20201030, 2021.
272. Wang H et al. Elevated circulating PAI-1 levels are related to lung function decline, systemic inflammation, and small airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 11: 2369-2376, 2016.
273. Kawamoto T et al. Evaluation of the severity of small airways obstruction and alveolar destruction in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 141: 159-164, 2018.
274. Ostridge K et al. Relationship between pulmonary matrix metalloproteinases and quantitative CT markers of small airways disease and emphysema in COPD. *Thorax* 71: 126-132, 2016.
275. Santus P et al. The Relevance of targeting treatment to small airways in asthma and COPD. *Respir Care* 65: 1392-1412, 2020.
276. Lavorini F et al. Dilemmas, confusion, and misconceptions related to small airways directed therapy. *Chest* 151: 1345-1355, 2017
277. Usmani OS et al. Predicting lung deposition of extrafine inhaled corticosteroid-containing fixed combinations in patients with chronic obstructive pulmonary disease using functional respiratory imaging: An in silico study. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 34: 204-211, 2020
278. Melchor R, Biddiscombe MF, Mak VH, Short MD, Spiro SG. Lung deposition patterns of directly labelled salbutamol in normal subjects and in patients with reversible airflow obstruction. *Thorax*. 1993;48:506 – 11
279. Pritchard JN. The influence of lung deposition on clinical response. *J Aerosol Med*. 2001;14:S19 – 26
280. Berry M et al. Alveolar nitric oxide in adults with asthma: evidence of distal lung inflammation in refractory asthma. *Eur Respir J*. 2005;25:986 – 91
281. Gelb AF et al. Alveolar and airway sites of nitric oxide inflammation in treated asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:737 – 41.
282. Gelb AF, Taylor CF, Shinar CM, Gutierrez CA, Zamel N. Effect of fluticasone 250 microg/salmeterol 50 microg and montelukast on exhaled nitric oxide in asthmatic patients. *Can Respir J*. 2008;15:193 – 8.
283. Fritscher LG, Rodrigues MT, Zamel N, Chapman KR. The effect of montelukast on exhaled nitric oxide of alveolar and bronchial origin in inhaled corticosteroid-treated asthma. *Respir Med*. 2009;103:296 – 300.
284. Usmani OS, Biddiscombe MF, Barnes PJ. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of β_2 -agonist particle size. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172:1497 – 504
285. Scichilone N, Battaglia S, Olivieri D, Bellia V. The role of small airways in monitoring the response to asthma treatment: what is beyond FEV₁? *Allergy*. 2009;64:1563 – 9.
286. Newman S, Salmon A, Nave R, Drollmann A. High lung deposition of ^{99m}Tc-labeled ciclesonide administered via HFA-MDI to patients with asthma. *Respir Med*. 2006; 100:375 – 84.
287. Leach CL, Davidson PJ, Hasselquist BE, Boudreau RJ. Lung deposition of hydrofluoroalkane-134a beclomethasone is greater than that of chlorofluorocarbon fluticasone and chlorofluorocarbon beclomethasone: a comparison. *Respir Med*. 2000;94:1033 – 40.
288. Busse WW et al. Efficacy response of inhaled beclomethasone dipropionate in asthma is proportional to dose and is improved by formulation with a new propellant. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:1215 – 22.
289. De Backer W et al. Lung deposition of BDP/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2010;23:137 – 48.
290. Papi A, Paggiaro PL, Nicolini G, Vignola AM, Fabbri LM. Beclomethasone/formoterol versus budesonide/formoterol combination therapy in asthma. *Eur Respir J*. 2007;29: 682 – 9.

291. Papi A, Paggiaro P, Nicolini G, Vignola AM, Fabbri LM. Beclomethasone/formoterol vs fluticasone/salmeterol inhaled combination in moderate to severe asthma. *Allergy*. 2007; 62:1182 – 8
292. Yamaguchi M et al. Effect of inhaled corticosteroids on small airways in asthma: investigation using impulse oscillometry. *Pulm Pharmacol Ther*. 2009;22:326 – 32.
293. Hoshino M. Comparison of effectiveness in ciclesonide and fluticasone propionate on small airway function in mild asthma. *Allergol Int*. 2010;59:59 – 66
294. Verbanck S, Schuermans D, Paiva M, Vincken W. The functional benefit of anti-inflammatory aerosols in the lung periphery. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:340 – 6.
295. Cohen J, Douma WR, ten Hacken NH, Vonk JM, Oudkerk M, Postma D. Ciclesonide improves measures of small airway involvement in asthma. *Eur Respir J*. 2008;31: 1213 – 20.
296. Lehtimäki L, Kankaanranta H, Saarelainen S, Turjanmaa V, Moilanen E. Inhaled fluticasone decreases bronchial but not alveolar nitric oxide output in asthma. *Eur Respir J*. 2001;18: 635 – 9.
297. Zierenberg B. Optimizing the in vitro performance of Respimat. *J Aerosol Med*. 1999;1:S19 – 24.
298. Newman SP, Brown J, Steed SP, Reader SJ, Kladders H. Lung deposition of fenoterol and flunisolide delivered using a novel device for inhaled medicines. *Chest*. 1998;113:957 – 63.
299. Pitcairn G, Reader R, Pavia D, Newman S. Deposition of corticosteroid aerosol in the human lung by Respimat® Soft Mist™ Inhaler compared to deposition by metered dose inhaler or by Turbuhaler® dry powder inhaler. *J Aerosol Med*. 2005;18:264 – 72.
300. Brand P, Meyer T, Weuthen T, Timmer W, Berkel E, Wallenstein G, et al. Lung deposition of radiolabeled tiotropium in healthy subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Pharmacol*. 2007;47:1335 – 41.
301. Ichinose M, Fujimoto T, Fukuchi Y. Tiotropium 5microg via Respimat and 18microg via HandiHaler; efficacy and safety in Japanese COPD patients. *Respir Med*. 2010;104: 228 – 36.
302. Michele TM, Pinheiro S, Iyasu S. The safety of tiotropium — the FDA's conclusions. *N Engl J Med*. 2010;363:1097 – 9
303. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 7. Art. No.: CD009285.
304. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1543 – 54.
305. De Backer J et al. The effects of extrafine beclomethasone/formoterol (BDP/F) on lung function, dyspnea, hyperinflation, and airway geometry in COPD patients: novel insight using functional respiratory imaging. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2015;28(2):88-99.
306. Caramori G, Pandit A, Papi A. Is there a difference between chronic airway inflammation in chronic severe asthma and chronic obstructive pulmonary disease? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5 (1):77-83
307. Virchow JC et al. Lung deposition of the dry powder fixed combination beclomethasone dipropionate plus formoterol fumarate using NEXThaler device in healthy subjects, asthmatic patients, and COPD patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2018;31(5):269-280.
308. Postma DS et al. Comparing the effectiveness of small-particle versus large-particle inhaled corticosteroid in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:1163-1186
309. Singh D et al. FUTURE (Foster Upgrades Therapeutic care in REspiratory disease) study group. Extrafine beclomethasone / formoterol compared to fluticasone/salmeterol combination therapy in COPD. *BMC Pulm Med* 2014;14:43
310. Calverley PM et al. Beclomethasone/formoterol in the management of COPD: a randomised controlled trial. *Respir Med* 2010;104(12):1858-1868
311. Singh D et al. A trial of beclomethasone/formoterol in COPD using EXACT-PRO to measure exacerbations. *Eur Respir J* 2013; 41(1):12-17.
312. Tzani P, Crisafulli E, Nicolini G, Aiello M, Chetta A, Clini EM, Olivieri D. Effects of beclomethasone/formoterol fixed combination on lung hyperinflation and dyspnea in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011;6:503-509.

313. Singh D et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long acting beta-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomized controlled trial. *Lancet* 2016;388(10048):963-973.
314. Vestbo J et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389(10082):1919-1929.
315. Papi A et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391(10125): 1076-1084.
316. Mantero M, Radovanovic D, Santus P, Blasi F. Management of severe COPD exacerbations: focus on beclomethasone dipropionate/ formoterol/glycopyrronium bromide. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:2319-2333.
317. Thomas P, Pugsley JA, Stewart JH. Theophylline and salbutamol improve pulmonary function in patients with irreversible chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1992;101(1):160-165.
318. Umut S, Gemiciog˘lu B, Yildirim N, Barlas A, Ozu˘ner Z. Effect of theophylline in chronic obstructive lung disease. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1992;30(5):149-152.

Tác giả bài viết không có mâu thuẫn lợi ích cần khai báo

E-mail liên hệ: drthanhbk@gmail.com