

异基因造血干细胞移植后闭塞性细支气管炎的诊断与治疗

王丽宁, 胡 炯

(上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科, 上海 200025)

关键词: 异基因造血干细胞移植; 移植物抗宿主病; 闭塞性细支气管炎

中图分类号: R457.7 文献标识码: C 文章编号: 1673-6087(2018)02-0118-06

DOI: 10.16138/j.1673-6087.2018.02.013

闭塞性细支气管炎 (bronchiolitis obliterans, BO) 是异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) 后慢性移植物抗宿主病 (graft versus host disease, GVHD) 的肺部表现, 以临床过程不可逆、治疗反应差为特征, 也是严重影响移植后患者生存时间和生活质量的并发症之一^[1-2]。早期的流行病学调查认为只有 2%~3% 的移植患者发生 BO, 因此该疾病在 allo-HSCT 领域并未像肺移植领域中那样获得足够的重视, BO 的治疗和预后在很长一段时间内没有得到明显改善。2005 年美国国立卫生研究院 (National Institutes of Health, NIH) 更新的慢性 GVHD 诊断和分期标准中对 BO 的诊断有了明确的定义^[3], 为临床试验的开展和流行病学的统计提供了依据, 更新的流行病学调查结果显示并发 BO 的 allo-HSCT 患者在所有移植患者中占 6%, 而在出现慢性 GVHD 的患者中占 16%^[4]; 近期一项在因各种原因行尸体解剖检查 (尸检) 的 allo-HSCT 患者中进行的病理学回顾性研究发现, 能够达到 BO 病理诊断标准的患者高达 28.6%^[5], 远高于现有所有流行病学调查结果。此外, Chien 等^[6]发现, allo-HSCT 后 26% 的患者出现气道流量的下降, 而出现快速呼气量显著下降的患者移植后的 3、5 和 10 年的死亡风险分别增加 9%、12% 和 18%, 该结果与 Bergeron 等^[2]在后续研究中总结的情况一致。自此, BO 在 allo-HSCT 患者中得到了更多的关注。

BO 虽然在 allo-HSCT 患者中发病率不高, 但在肺移植患者中却是一种较为常见的并发症, 对 BO 病理变化的认识也多来自肺移植患者的活组织检查 (活检) 结果; 这一方面由于 HSCT 患者常常由于骨髓造血和免疫重建恢复缓慢造成穿孔风险较肺移植患者更大; 另一方面也与 BO 的诊治在 allo-HSCT 患者中未得到足够的重视有关。BO 综合征早期病理表现为小气道细支气管的炎症和纤维闭塞, 可伴有间质性肺炎和弥漫性肺泡损伤, 浸润的炎症细胞以中性粒细胞和单核细胞为主; 慢性期病理表现为不同程度的成纤维细胞和肌纤维细胞增生和胶原瘢痕组织形成, 造成细支气管腔内和管壁周围纤维化, 最终导致管腔闭塞。但是肺移植和 HSCT 中的 BO 虽临床表现相似, 但其病理生理过程可能有明显差异, 还需要进一步的基础研究探索。近来有文献报道成功建立 allo-HSCT 后慢性 GVHD 动物模型^[6], 为后续基础

研究创造了条件。

BO 的诊断

BO 多于 allo-HSCT 后 2 年内出现, 其临床表现往往缺乏特异性, 早期可无明显症状, 即使疾病中后期也多为干咳及用力时呼吸困难、气促等活动耐量下降表现, 若合并感染可伴有发热、咳痰^[7]。上述症状在各类肺部感染、肺出血、植入综合征、放射性肺炎等移植后肺部并发症中均可出现, 因此, 对于移植后出现呼吸道非特异性症状患者, 完善病史询问、体格检查、尤其是充分的辅助检查对于最终做出准确临床诊断至关重要。

一、肺功能试验 (pulmonary function test, PFT)

PFT 是发现通气功能障碍、鉴别病变类型的重要手段, BO 患者通常表现为第 1 秒用力呼吸容积 (forced expiratory volume in one second, FEV₁) 及 FEV₁/用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) 的下降, 当细支气管闭塞严重时可出现残气量的增加。加拿大学者在 allo-HSCT 后患儿中定期进行包括症状采集、肺部听诊和 PFT 在内的肺部健康状况评估, 发现简易呼吸道问卷的结果在发生 BO 组和未发生 BO 组间无明显差异, 肺部听诊结果直到明显的 BO 症状出现才表现出差异, 而肺功能的下降在 BO 症状出现之前已非常明显, 支持了 PFT 作为 BO 的主要诊断手段的临床地位^[8-9]。另一项研究表明, 虽然 PFT 能够早期诊断 BO, 但现有 PFT 复查多仅限于移植后 1 年之内, 部分患者因疾病发生于移植后 1 年之后, 未经 PFT 筛查而失去早期诊断机会^[10]。此外, 由于既往肺功能正常标准算法存在受试者选择偏倚, 可能使 FEV₁ 等指标参考值偏低, 使 BO 发病率被低估^[11]。

最大呼气中段流量 [25%~75% 用力呼气流速 (25%~75% forced expiratory flow, FEF₂₅₋₇₅)] 的下降是早期反映小气道阻塞的指标^[12], Abedin 等^[13]发现, FEV₁ 下降超过 10% 且 FEF₂₅₋₇₅ 下降超过 25% 能早期识别出向 BO 发展的早期患者, 该标准灵敏度达 85%, 阴性预测值达 98%, 但特异度仅 78%, 而阳性预测值仅 29%, 提示该项标准可作为 BO 高危人群初筛标准, 阳性结果患者需接受更密切的肺功能监测。

二、胸部高分辨率 CT (HRCT)

中晚期 BO 患者由于活动耐量过低无法完成 PFT, 此外

部分患者存在严重贫血、心力衰竭(心衰)或口咽部排异等原因无法配合 PFT,因此需要耐受度好、配合度高的检查替代肺功能评定。胸部 HRCT 较普通薄层 CT 更清晰地反映肺实质和间质病变,BO 在 HRCT 上可出现马赛克样淡片状影、气体闭陷征、细支气管管壁增厚等表现;并且呼气相 HRCT 较吸气相 HRCT 能更明显观察到气体闭陷征和马赛克样阴影,因此建议对怀疑 BO 患者同时进行吸气相和呼气相胸部 HRCT 检查。

早期 BO 患者胸部 CT 上并无典型影像学表现。研究表明进一步通过多排螺旋定量 CT 测量呼气相和吸气相平均肺组织密度差值、肺内相对位置呼气相衰减系数百分位,并与 PFT 进行比较,可发现 BO 患者呼气相和吸气相平均肺组织密度差值显著低于正常对照;以-800 HU 作为阈值,呼气相低于该 CT 值区域越多,FEV₁ 越低;对于仅完成呼气相 CT 患者而言,其 80 百分位点 CT 值越低,对应 FEV₁ 也越低^[14],这些变量均能反映呼气末肺内残气量增加,提示存在不同程度小气道阻塞。该方法对仪器和对读片医师要求较高,且对早期 BO 诊断作用有限,因此未列入最新的 BO 诊断标准^[3],但对于无法配合完成 PFT 的患者,不失为评估疗效的可行备选方案。

三、病原学检测

感染性疾病是移植后患者常见并发症之一,对于怀疑 BO 患者进行详尽的病原学检测具有重要的临床鉴别意义。肺部感染可出现与 BO 类似的干咳、气促、喘憋等非特异性症状,并导致肺功能 FEV₁ 下降;另一方面 BO 患者合并感染是 BO 急性加重常见诱因。血培养、痰培养、咽拭子培养、病毒载量测定、呼吸道病原体抗体检测、G 试验、血清半乳甘露聚糖(galactomannan, GM) 试验等手段对于完善移植后活动耐量下降的鉴别诊断,和 BO 治疗过程中抗感染治疗起到提示和指导作用。

四、支气管肺泡灌洗(bronchoalveolar lavage, BAL)

利用纤维支气管镜进行 BAL 是临床常用的诊断手段,既往研究发现,移植后患者通过 BAL 检出病原体比例显著增高,并且病原学检测具有临床指导意义^[15-16]。BAL 对于疑似 BO 患者能提供病原学诊断依据,也可通过灌洗液中检测分子标志物帮助 BO 诊断。

GVHD 出现、加重或缓解可伴有血清细胞因子水平改变,在 BAL 液中检测细胞因子对于 BO 诊断价值尚有待确认。Saito 等^[17]发现 BO 和肺部感染患者 BAL 液中肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 水平显著高于健康对照,但 2 组疾病间无差异^[17];Taghavi 等^[18]发现肺移植后 BO 患者 BAL 液中基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)及其组织抑制物(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)水平平均显著高于未发生 BO 患者,而 2 组的血清学水平无明显差异,提示 BAL 液 MMP 及 TIMP 可能成为诊断 BO 的潜在辅助指标,其在 allo-HSCT 患者术后 BO 的临床意义仍待进一步探索。

五、肺组织活检

随着临床证据的积累,BO 临床诊断标准经历多次修订,

而组织病理学诊断仍是诊断“金标准”^[9]。需要关注的是肺组织活检除了增加出血风险,气胸、纵膈气肿等并发症也不少见。近年一项荟萃分析显示,allo-HSCT 后肺活检相关死亡风险是 BAL 的 4 倍,且 BAL 在明确感染性病因方面效果优于肺活检,因此虽然非感染性疾病诊断仍以肺活检为优^[19],因而建议临床医师根据病因诊断倾向及患者出现相关并发症风险选择合适的检查手段。

综合利用以上辅助检查,结合患者的症状和体征能够完成 BO 的诊断,根据 NIH 的诊断标准,allo-HSCT 后 BO 需符合以下条件。主要条件:①FEV₁ 小于预测值的 75%,并且在 2 年内不可逆地下降 10%;②FEV₁/FVC 小于 70%或小于年龄校正的 90%可信区间的下限;③排除感染。次要条件(满足任意一条):①同时存在其他慢性 GVHD 的证据;②呼气相 CT 提示气体闭陷征;③肺功能提示残气量大于 120%或残气量/肺总量比值超过年龄校正的 90%可信区间的上限。

移植后 BO 起病隐匿,一旦出现症状多属于疾病中后期,由于早期 BO 出现影像学或肺功能检查异常到出现明显临床症状存在时间窗,在此时间窗内早期诊断和干预可能是改变 BO 患者预后的有效手段。

定期监测肺功能及胸部 CT(胸部双相定量 CT)是筛选 BO 早期患者的重要方式,较理想监测周期为移植后 2 年内每 3 个月 1 次,2 年后至少每年 1 次^[16]。此外回顾性研究发现移植后 BO 相关危险因素,如含白消安的预处理方案、非血缘供者、人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA) 错配、女性供者^[19]、外周血干细胞移植、移植后早期发生病毒感染、供受者 ABO 血型不匹配、合并食管胃反流、存在其他慢性 GVHD、严重急性 GVHD 病史^[20-21]以及移植后发生其他肺部疾病等。因此对于移植后 BO 高危人群早期进行肺功能监测,尤其是 FEV₁ 下降超过 10%或 FEF₂₅₋₇₅ 下降超过 25%的患者应密切随访。

BO 的程度评估

BO 是 allo-HSCT 后的一种严重并发症,一旦发现需及早干预治疗,判断 BO 的严重程度对于治疗方案的制定和治疗相关风险评估尤其必要。

NIH 对移植后肺功能评价分为症状评分和肺功能评分 2 种。NIH 基于症状的肺功能评分中 0 分为无症状,1 分为爬楼梯时气喘,2 分为平地走路时气喘,3 分为静息状态下气喘或需要氧气治疗;NIH 基于 PFT 的评分中 0 分为 FEV₁ \geq 80%,1 分为 60% \leq FEV₁ \leq 79%,2 分为 40% \leq FEV₁ \leq 59%,3 分为 FEV₁ \leq 39%。在一项纳入 496 例移植后患者的回顾性研究发现,NIH 症状评分结果与移植后患者总生存时间、非复发死亡和生活质量等均显著相关。NIH 肺部症状评分为 3 分的 BO 患者非复发死亡风险较 0 分患者显著升高达 5.6 倍^[22]。对于无法配合完成肺功能检测患者,6 min 步行距离试验可作为评估肺功能的重要辅助手段,通过定期监测、比较同一患者不同时间节点 6 min 步行距离试验结果,可评估疾病进展或治疗效果。此外,对临床表现更为严重无法完

成 6 min 步行距离试验患者则推荐使用无吸氧状态下氧饱和度检测、慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 评估测试 (COPD assessment test, CAT) 或呼吸困难严重程度分级标准 [英国医学研究委员会 (Medical Research Council, MRC) 评分] 等肺部症状评分以及生活质量评分等量表的形式帮助判断病情。

BO 的治疗策略

一、药物治疗

1. 糖皮质激素: 系统性糖皮质激素治疗是 BO 的一线治疗方案, 多采用 1 mg/kg 经典起始剂量, 约 20% 患者获得临床症状和肺功能改善^[2], 但缓解时间往往难以长久, 在激素减量过程中复发, 导致激素难以减停。有研究发现短程的激素冲击疗法同样改善咳嗽、咳痰等症状和氧饱和度状态, 并且 83% 患者能停用系统性激素^[24]。

2. 吸入性糖皮质激素 (inhaled corticosteroid, ICS) 和长效肾上腺素 β_2 受体激动剂 (long-acting β_2 -adrenoceptor agonists, LABA): ICS 联合 LABA 在 COPD 和哮喘患者中能够显著改善症状, 且两药联合疗效优于大剂量 ICS 单药治疗。Bergeron 等^[25]在不调整免疫抑制治疗的前提下, 应用布地奈德-福莫特罗吸入剂治疗 allo-HSCT 后 BO, 剂量为 2 次/d, 每次 400/12 μg 吸入, 中位随访 12.8 个月, 所有患者临床症状改善, PFT 显示 FEV₁ 和 FEF₂₅₋₇₅ 与治疗前相比显著提高; 后续在 BO 患者中进行的安慰剂随机对照双盲研究发现布地奈德-福莫特罗能明显改善 allo-HSCT 后 BO 患者的 FEV₁ 水平^[26]。

3. 免疫抑制剂: 神经钙调抑制剂、哺乳动物西罗莫司靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 抑制剂和麦考酚酸酯 (mycophenolate mofetil, MMF) 是预防和治疗 GVHD 常用免疫抑制剂, 在激素耐药或激素依赖的 BO 患者中可作为二线治疗药物, 但尚无临床证据证明任何一种免疫抑制剂治疗 BO 效果优于其他药物。Hostettler 等^[27]研究移植后 BO 患者肺穿刺组织中获得的成纤维细胞, 发现神经钙调抑制剂具有促进成纤维细胞增殖作用, 而 MMF 具有抗增殖作用, 提示 BO 治疗过程中选择 MMF, 避免使用神经钙调抑制剂, 但该结果暂无临床研究进一步支持。

4. 白三烯受体拮抗剂: 急性肺排斥小鼠模型中发现白三烯 B4 受体 1 (leukotriene B4 receptor 1, BLT1) 介导 CD8⁺ 效应 T 细胞向肺内转移, 干扰 CD8⁺ T 细胞中 BLT1 通路能够减少肺部炎症以及小鼠死亡率; 利用 BLT1 缺陷模型和 BLT1 拮抗剂发现 BLT1 通路与气道纤维增生和闭塞关系密切; 进一步研究发现 BO 患者 T 淋巴细胞中 BLT1 表达上调^[28]。在肺移植患者中, Verleden 等^[29]常规免疫抑制治疗基础上加用白三烯受体抑制剂治疗 BO, 与历史对照比较, 发现加用白三烯受体抑制剂能显著延缓 FEV₁ 下降速度。近期肺移植小鼠模型研究中也发现白三烯受体拮抗剂能够减少血清白三烯 B4 水平并预防气道纤维化^[30]。因此提示白三烯受体是预防和治疗 BO 的潜在靶点, 其对 allo-HSCT 后 BO

作用仍有待进一步研究。

5. 大环内酯类抗生素: 以阿奇霉素为代表的大环内酯类抗生素是 BO 常用治疗手段之一, 具体机制目前尚未完全阐明, 多数研究认为主要与其非特异性抗炎作用及免疫调节作用相关^[21,31-32]。阿奇霉素在感染后 BO、肺移植后 BO 患者中均体现出良好作用, Vos 等^[33]通过随机对照研究发现阿奇霉素能预防肺移植后慢性排斥。另一项随机对照研究发现阿奇霉素能够显著改善肺移植后 BO 患者 FEV₁ 水平^[34]。此外还有一些研究发现阿奇霉素在肺移植患者中提高 FEV₁ 的有效率可高达 50%^[21]。阿奇霉素在 allo-HSCT 后的 BO 患者中也被广泛应用, 并在一些小样本研究中体现有效性^[35], 但 2 项随机对照研究发现预防性使用阿奇霉素对移植后呼吸道症状和 PFT 结果影响与安慰剂无明显差异^[36-37]。更重要的是, 最近法国的一项多中心随机对照研究发现, 使用阿奇霉素预防移植后肺功能下降不仅未能改善预后, 而且治疗组无气流量下降生存时间反而明显短于对照组, 主要原因在于研究组的原发病复发率显著上升, 导致该研究提前终止^[38], 因此临床选择阿奇霉素治疗应慎重。

6. 体外光化路疗法 (extracorporeal photochemotherapy, ECP): ECP 是一种免疫治疗手段, 常用于糖皮质激素耐药 GVHD 的二线治疗, 对皮肤 GVHD 疗效尤为显著。Sengsayadeth 等^[39]研究发现 ECP 治疗 9 例激素和氟替卡松、阿奇霉素和孟鲁司特联合药物治疗耐药的 allo-HSCT 后 BO 患者, 总有效率达 67%。Brownback 等^[40]使用 ECP 治疗 8 例 allo-HSCT 后激素耐药 BO 患者, 发现治疗后 3 个月 FEV₁ 下降得到显著控制, 但 ECP 肺功能稳定疗效仅维持 1 年。德国的一项关于 ECP 对中性粒细胞增多慢性移植肺功能不良治疗研究, 提示有较好治疗作用, 但对限制性通气功能障碍型、无中性粒细胞增高的疗效非常有限^[41]。

7. 伊马替尼: 伊马替尼是一种酪氨酸激酶抑制剂, 能抑制转化生长因子 (transforming growth factor, TGF) 和血小板源性生长因子受体 (platelet derived growth factor receptor, PDGFR) 通路, 抑制其在促炎反应和促纤维化反应中的作用, 此外伊马替尼还能抑制 T 细胞增殖, 基于以上理论, 伊马替尼也成为激素耐药慢性 GVHD 的常用二线方法。意大利一项研究发现对伊马替尼治疗反应最显著的器官依次为肺、消化道和皮肤, 治疗 6 个月有效的患者 3 年总生存率显著优于治疗无效的患者^[42]。动物实验研究证实伊马替尼抑制血小板衍生生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF)/PDGF 受体 (PDGF receptor, PDGFR) 通路减少纤维细胞聚集并通过抑制 c-ABL 功能阻断单核细胞向纤维细胞分化, 从而减少肺移植模型中支气管阻塞^[43]。此外, 肺移植后 BO 小鼠模型研究发现, 伊马替尼与 mTOR 抑制剂具有良好协同作用^[44], 为 BO 治疗提出了新的联合方案。

8. 间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC): MSC 具有组织修复和免疫调节能力, 被用于治疗激素耐药 GVHD 和植入不良等移植后并发症^[45-46]。研究发现第三方来源 MSC 不仅能有效治疗激素耐药急性 GVHD, 且经过 MSC 治疗降低慢性 GVHD 风险和严重程度^[47]。此外既往研究发现 MSC

输注后,大量 MSC 在肺部被扣留^[48-49],提示 MSC 可能对肺部 GVHD 具有更明显的作用。MSC 还被证明能在移植后模型中改变炎症细胞亚群,增加调节 T 细胞和调节 B 细胞数量,并改变辅助性 T1 细胞(helper T cell,Th1 细胞)/Th2 细胞比值使 Th1 细胞占优势,而 Th1 细胞分泌的细胞因子能保护肺组织,减少纤维化风险。Raza 等^[50]在骨髓移植小鼠模型中发现 MSC 能改善小鼠 PFT 结果,病理检测提示 MSC 组小鼠支气管周围炎症和胶原沉积较少,1 次/周给药对于疾病后期小鼠疗效最佳。近期我国一项随机双盲对照研究发现预防性使用脐血来源 MSC 能够显著减少 BO 发生^[51]。

9. 联合药物治疗:免疫抑制剂或伊马替尼、阿奇霉素等单药治疗 BO 均无法获得满意疗效,因此联合治疗成为 BO 治疗总体趋势。Norman 等^[52]报道使用包含丙酸氟替卡松、阿奇霉素和孟鲁司特钠三药 FAM 方案(5-氟尿嘧啶、阿霉素、丝裂霉素)治疗 allo-HSCT 后 BO 一系列病例,发现该药物联合方案能够使糖皮质激素剂量快速减低,显著减少患者在治疗开始后 6 个月内的累积激素剂量,并且治疗效果与传统激素治疗无明显差异。2016 年一项国际多中心 II 期单臂临床试验选择 FAM 联合快速糖皮质激素减量方案治疗 allo-HSCT 后 BO 患者,指出该方案耐受性好,治疗失败率低,并且能显著改善 BO 患者呼吸道症状和总体生活质量^[53]。回顾性研究联合药物方案包括布地奈德-福莫特罗吸入剂联合孟鲁司特钠、对乙酰半胱氨酸,该方案治疗 allo-HSCT 后 BO,3 个月总体有效率可达 82%,同时肺功能和临床症状改善^[54],因此有待于进一步前瞻性研究验证。

二、肺移植

对于多线药物治疗后肺功能仍进行性下降,临床症状严重影响生活质量的患者,若经评估提示原发病得到理想的控制,可考虑行肺移植治疗 BO^[55-56],但该手段同样存在一系列弊端,主要包括昂贵的经济负担、稀少的肺组织来源以及肺移植后再次发生 BO 的可能性。

疗效监测

现有的 BO 药物治疗手段主要发挥抗炎、抑制纤维化和改善症状 3 个方面,由于 BO 的病理改变主要为细支气管周围的胶原沉积和纤维化,而非局部水肿渗出,药物治疗往往无法达到立竿见影的效果,需 3~6 个月治疗时间才能判断药物或药物组合的治疗反应^[42-53],而早期疗效主要体现在肺功能下降速度减慢而非临床症状明显好转。因此临床医师应在治疗前予以患者合理心理预期,避免焦虑情绪和不必要的频繁更换治疗方案。尽管如此,在 3~6 个月内仍需密切监测 PFT、症状评分和影像学检查,一方面评估不同治疗手段的中位起效时间,另一方面筛查在治疗过程中可能出现的感染性并发症,后者是 BO 治疗过程中症状再次恶化的重要诱发因素。此外,对于起病时已出现严重的临床症状无法完成 PFT 的患者,需定期重复症状评估量表判断病情变化。

综上所述,BO 是 allo-HSCT 后的一种严重并发症,起病隐匿,主要表现为干咳和进行性加重的活动耐量减低,通过

定期监测 PFT 能够帮助早期诊断,病原学检测、胸部双相(定量)CT 和 BAL 在 BO 的诊断和鉴别诊断方面同样具有重要的临床价值。系统性糖皮质激素治疗仍是 BO 的标准一线治疗方案,联合使用抗炎、抑纤药物能够减少激素总体暴露,从而降低治疗相关风险和死亡率。

[参考文献]

- [1] Barker AF, Bergeron A, Rom WN, et al. Obliterative bronchiolitis[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(19): 1820-1828.
- [2] Bergeron A, Chevret S, Peffault de Latour R, et al. Non-infectious lung complications after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation[J]. *Eur Respir J*, 2018. [Epub ahead of print].
- [3] Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21(3): 389-401.
- [4] Chien JW, Duncan S, Williams KM, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation—an increasingly recognized manifestation of chronic graft-versus-host disease[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010, 16(1 Suppl): S106-S114.
- [5] Gazourian L, Spring L, Meserve E, et al. Pulmonary clinicopathological correlation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: an autopsy series[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23(10): 1767-1772.
- [6] Graves SS, Rezvani A, Sale G, et al. A canine model of chronic graft-versus-host disease[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23(3): 420-427.
- [7] Bergeron A, Godet C, Chevret S, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic SCT: phenotypes and prognosis[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48(6): 819-824.
- [8] Nyilas S, Baumeler L, Tamm M, et al. Inert gas washout in bronchiolitis obliterans following hematopoietic cell transplantation[J]. *Chest*, 2017. [Epub ahead of print].
- [9] Gassas A, Craig-Barnes H, Dell S, et al. Chest health surveillance utility in the early detection of bronchiolitis obliterans syndrome in children after allo-SCT[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48(6): 814-818.
- [10] Yoon JS, Chun YH, Lee JW, et al. Value of screening spirometry for early diagnosis of bronchiolitis obliterans syndrome in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2015, 37(8): e462-e467.
- [11] Williams KM, Hnatiuk O, Mitchell SA, et al. NHANES III equations enhance early detection and mortality pre-

- diction of bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic SCT[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49(4): 561-566.
- [12] Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests[J]. *Eur Respir J*, 2005, 26(5): 948-968.
- [13] Abedin S, Yanik GA, Braun T, et al. Predictive value of bronchiolitis obliterans syndrome stage 0p in chronic graft-versus-host disease of the lung[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21(6): 1127-1131.
- [14] Oh JK, Jung JI, Han DH, et al. Multidetector row computed tomography quantification of bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation: a pilot study[J]. *J Thorac Imaging*, 2013, 28(2): 114-120.
- [15] Kim SW, Rhee CK, Kang HS, et al. Diagnostic value of bronchoscopy in patients with hematologic malignancy and pulmonary infiltrates[J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(1): 153-159.
- [16] Williams KM. How I treat bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Blood*, 2017, 129(4): 448-455.
- [17] Saito T, Liu M, Binnie M, et al. Distinct expression patterns of alveolar “alarmins” in subtypes of chronic lung allograft dysfunction[J]. *Am J Transplant*, 2014, 14(6): 1425-1432.
- [18] Taghavi S, Krenn K, Jaksch P, et al. Broncho-alveolar lavage matrix metalloproteases as a sensitive measure of bronchiolitis obliterans[J]. *Am J Transplant*, 2005, 5(6): 1548-1552.
- [19] Chellapandian D, Lehrnbecher T, Phillips B, et al. Bronchoalveolar lavage and lung biopsy in patients with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(5): 501-509.
- [20] Palmer J, Williams K, Inamoto Y, et al. Pulmonary symptoms measured by the national institutes of health lung score predict overall survival, nonrelapse mortality, and patient-reported outcomes in chronic graft-versus-host disease[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(3): 337-344.
- [21] Barker AF, Bergeron A, Rom WN, et al. Obliterative bronchiolitis[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(19): 1820-1828.
- [22] Gazourian L, Rogers AJ, Ibanga R, et al. Factors associated with bronchiolitis obliterans syndrome and chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(4): 404-409.
- [23] Even-Or E, Chandourah H, Ali M, et al. Efficacy of high-dose steroids for bronchiolitis obliterans syndrome post pediatric hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Pediatr Transplant*, 2018.[Epub ahead of print].
- [24] Tomikawa SO, Adde FV, da Silva Filho LV, et al. Follow-up on pediatric patients with bronchiolitis obliterans treated with corticosteroid pulse therapy[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2014, 9: 128.
- [25] Bergeron A, Belle A, Chevret S, et al. Combined inhaled steroids and bronchodilators in obstructive airway disease after allogeneic stem cell transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2007, 39(9): 547-553.
- [26] Bergeron A, Chevret S, Chagnon K, et al. Budesonide/Formoterol for bronchiolitis obliterans after hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191(11): 1242-1249.
- [27] Hostettler KE, Halter JP, Gerull S, et al. Calcineurin inhibitors in bronchiolitis obliterans syndrome following stem cell transplantation[J]. *Eur Respir J*, 2014, 43(1): 221-232.
- [28] Medoff BD, Seung E, Wain JC, et al. BLT1-mediated T cell trafficking is critical for rejection and obliterative bronchiolitis after lung transplantation[J]. *J Exp Med*, 2005, 202(1): 97-110.
- [29] Verleden GM, Verleden SE, Vos R, et al. Montelukast for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation: a pilot study[J]. *Transpl Int*, 2011, 24(7): 651-656.
- [30] Tu ZL, Zhou ZY, Xu HC, et al. LTB4 and montelukast in transplantation-related bronchiolitis obliterans in rats[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2017, 12(1): 43.
- [31] Flynn R, Du J, Veenstra RG, et al. Increased T follicular helper cells and germinal center B cells are required for cGVHD and bronchiolitis obliterans[J]. *Blood*, 2014, 123(25): 3988-3998.
- [32] Cai M, Bonella F, Dai H, et al. Macrolides inhibit cytokine production by alveolar macrophages in bronchiolitis obliterans organizing pneumonia[J]. *Immunobiology*, 2013, 218(6): 930-937.
- [33] Vos R, Vanaudenaerde BM, Verleden SE, et al. A randomised controlled trial of azithromycin to prevent chronic rejection after lung transplantation[J]. *Eur Respir J*, 2011, 37(1): 164-172.
- [34] Corris PA, Ryan VA, Small T, et al. A randomised controlled trial of azithromycin therapy in bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) post lung transplantation [J]. *Thorax*, 2015, 70(5): 442-450.
- [35] Yadav H, Peters SG, Keogh KA, et al. Azithromycin for the treatment of obliterative bronchiolitis after hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and

- meta-analysis[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(12): 2264-2269.
- [36] Lam DC, Lam B, Wong MK, et al. Effects of azithromycin in bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic SCT—a randomized double-blinded placebo-controlled study[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2011, 46(12): 1551-1556.
- [37] Jo KW, Yoon S, Song JW, et al. The efficacy of prophylactic azithromycin on bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Int J Hematol*, 2015, 102(3): 357-363.
- [38] Bergeron A, Chevret S, Granata A, et al. Effect of azithromycin on airflow decline-free survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplant: the allozithro randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2017, 318(6): 557-566.
- [39] Sengsayadeth SM, Srivastava S, Jagasia M, et al. Time to explore preventive and novel therapies for bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012, 18(10): 1479-1487.
- [40] Brownback KR, Simpson SQ, Pitts LR, et al. Effect of extracorporeal photopheresis on lung function decline for severe bronchiolitis obliterans syndrome following allogeneic stem cell transplantation[J]. *J Clin Apher*, 2016, 31(4): 347-352.
- [41] Greer M, Dierich M, De Wall C, et al. Phenotyping established chronic lung allograft dysfunction predicts extracorporeal photopheresis response in lung transplant patients[J]. *Am J Transplant*, 2013, 13(4): 911-918.
- [42] Olivieri A, Cimminiello M, Corradini P, et al. Long-term outcome and prospective validation of NIH response criteria in 39 patients receiving imatinib for steroid-refractory chronic GVHD[J]. *Blood*, 2013, 122(25): 4111-4118.
- [43] Watanabe S, Kasahara K, Waseda Y, et al. Imatinib ameliorates bronchiolitis obliterans via inhibition of fibrocyte migration and differentiation[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2017, 36(2): 138-147.
- [44] von Suesskind-Schwendi M, Valenti V, Haneya A, et al. Synergism of imatinib mesylate and everolimus in attenuation of bronchiolitis obliterans after rat LTX[J]. *Histol Histopathol*, 2013, 28(10): 1273-1284.
- [45] Kim N, Im KI, Lim JY, et al. Mesenchymal stem cells for the treatment and prevention of graft-versus-host disease: experiments and practice[J]. *Ann Hematol*, 2013, 92(10): 1295-1308.
- [46] Hashmi S, Ahmed M, Murad MH, et al. Survival after mesenchymal stromal cell therapy in steroid-refractory acute graft-versus-host disease: systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Haematol*, 2016, 3(1): e45-e52.
- [47] Zhao K, Lou R, Huang F, et al. Immunomodulation effects of mesenchymal stromal cells on acute graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21(1): 97-104.
- [48] Schrepfer S, Deuse T, Reichenspurner H, et al. Stem cell transplantation: the lung barrier[J]. *Transplant Proc*, 2007, 39(2): 573-576.
- [49] Gao J, Dennis JE, Muzic RF, et al. The dynamic *in vivo* distribution of bone marrow-derived mesenchymal stem cells after infusion[J]. *Cells Tissues Organs*, 2001, 169(1): 12-20.
- [50] Raza K, Larsen T, Samarasinghe N, et al. MSC therapy attenuates obliterative bronchiolitis after murine bone marrow transplant[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109034.
- [51] Gao L, Zhang Y, Hu B, et al. Phase II multicenter, randomized, double-blind controlled study of efficacy and safety of umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells in the prophylaxis of chronic graft-versus-host disease after HLA-haploidentical stem-cell transplantation[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(24): 2843-2850.
- [52] Norman BC, Jacobsohn DA, Williams KM, et al. Fluticasone, azithromycin and montelukast therapy in reducing corticosteroid exposure in bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic SCT: a case series of eight patients[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2011, 46(10): 1369-1373.
- [53] Williams KM, Cheng GS, Pusic I, et al. Fluticasone, azithromycin, and montelukast treatment for new-onset bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic cell transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(4): 710-716.
- [54] Kim SW, Rhee CK, Kim YJ, et al. Therapeutic effect of budesonide/formoterol, montelukast and N-acetylcysteine for bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Respir Res*, 2016, 17(1): 63.
- [55] 王菱菱, 王惠宇, 沈云峰, 等. 肺移植治疗八例造血干细胞移植后闭塞性细支气管炎综合征的临床分析[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(11): 977-980.
- [56] Gao F, Chen J, Wei D, et al. Lung transplantation for bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Front Med*, 2018, 12(2): 224-228.

(收稿日期: 2018-01-17)

(本文编辑: 田甜)