

# 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症的临床分析

王菱菱 王惠宇 沈云峰 陆米则 陈静瑜 吴波

**【摘要】目的** 探讨肺移植治疗异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后闭塞性细支气管炎综合征(BOS)终末期的疗效。**方法** 回顾性分析8例肺移植治疗allo-HSCT后BOS终末期病例的临床资料。**结果** 8例患者均因血液系统恶性肿瘤行allo-HSCT,allo-HSCT时中位年龄为23(12~40)岁,供者为父母或同胞兄弟姐妹。8例患者allo-HSCT后发生严重BOS,行肺移植时的中位年龄为27.5(13~47)岁。allo-HSCT和肺移植的中位间隔时间是69(21~132)个月。中位随访时间为15(6~63)个月,7例存活,1例患者肺移植术后15个月死于肺出血。存活患者中有3例再发BOS,其中1例再次行肺移植术并获得成功。**结论** 肺移植术是治疗allo-HSCT后BOS终末期患者的一种有效手段。

**【关键词】** 造血干细胞移植; 闭塞性细支气管炎综合征; 肺移植

**基金项目:**国家自然科学基金青年项目(81602065)

**Clinical analysis of lung transplantation in eight patients with obstructive bronchiolitis syndrome after hematopoietic stem cell transplantation** Wang Lingling, Wang Huiyu, Shen Yunfeng, Lu Mize, Chen Jingyu, Wu Bo. Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi 214023, China

Corresponding author: Lu Mize, Email: lu\_mize@126.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the efficacy and prognosis of lung transplantation (LT) for end-stage bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). **Methods** The clinical data of eight cases with end-stage BOS after allo-HSCT who were treated by LT in our hospital were retrospectively analyzed. **Results** Eight patients with hematological malignancy underwent allo-HSCT, and the median age was 23 (12-40) years. The donors are parents or siblings. Severe BOS occurred in 8 patients after allo-HSCT, the median age for LT was 27.5(13-47)years. The median interval between allo-HSCT and LT was 69 (21-132) months. The median follow-up time for 8 patients after LT was 15 (6-63) months, 7 patients survived, 1 patient died of pulmonary hemorrhage 15 months after LT treatment. Of the survivors, three had BOS again, and one of them received reduplicated lung transplantation. **Conclusion** LT is an effective treatment for patients with severe BOS after HSCT.

**【Key words】** Hematopoietic stem cell transplantation; Bronchiolitis obliterans syndrome; Lung transplantation

**Fund program:** Youth Project of National Natural Science Foundation of China(81602065)

造血干细胞移植(HSCT)广泛应用于临床,是恶性血液病、非恶性难治性血液病、遗传性疾病和某些实体肿瘤患者最有效的治疗手段之一。HSCT后约26%患者并发迟发型非感染性肺部并发症

(LONIPC),包括闭塞性细支气管炎综合征(BOS)、慢性移植物抗宿主病(cGVHD)和肺纤维化等,严重影响患者生活质量,也是导致死亡的重要原因<sup>[1]</sup>。Calhoon等<sup>[2]</sup>于1992年采用肺移植治疗HSCT后LONIPC终末期患者并获得成功。自2010年以来,我院共有8例异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后BOS终末期患者成功进行了肺移植,报告如下。

## 病例与方法

1. 病例资料的收集与整理:收集2010年1月至2016年3月在我院接受肺移植治疗allo-HSCT后患

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.11.016

作者单位:214023 无锡,南京医科大学附属无锡市人民医院血液科(王菱菱、沈云峰、陆米则),肿瘤科(王惠宇),移植科(陈静瑜、吴波)

通信作者:陆米则,Email:lu\_mize@126.com

者共8例。详细记录患者的性别、原发病、HSCT时年龄、HSCT类型、供者情况、HSCT后肺部并发症类型、肺移植时年龄、肺移植后并发症、随访时间以及患者生存情况、死亡原因。

2. 供者情况:8名供者均为脑死亡者。术前供、受者的ABO血型均相符,供肺的获取、灌注、保存技术见文献[3],供肺灌注液采用我院研制的棉子糖低钾右旋糖酐液,肺动脉顺行灌注后肺静脉逆行灌注。

3. 随访:通过我院移植科及血液科门诊随访及定期电话随访。随访截止日期为2016年3月31日。

## 结 果

1. 一般资料:8例患者的原发病均为血液系统恶性肿瘤,allo-HSCT时中位年龄为23(12~40)岁,造血干细胞供者为父母或同胞兄弟姐妹(全相合、半相合各4例)。8例患者行肺移植时的中位年龄为27.5(13~47)岁,allo-HSCT和肺移植的中位间隔时间为69(21~132)个月,肺移植的手术指征均为allo-HSCT后BOS终末期。本研究获得医院伦理委员会审核批准。

2. 肺移植后随访结果:中位随访时间为15(6~63)个月,至随访截止,存活7例,死亡1例(肺移植后15个月死于肺出血)。存活患者中有3例再发BOS,其中一例(例8)行二次肺移植并获得成功。8例患者的临床资料见表1。

## 讨 论

根据国际心肺移植学会2015年的报告,截至当时全球共完成5万多例肺移植手术,肺移植后3个

月、1年、3年、5年、10年的生存率分别为89%、80%、65%、54%和31%<sup>[4]</sup>。本中心肺移植术后1、2、3和5年的生存率分别为73.3%、61.6%、53.5%和40.7%<sup>[5]</sup>。本组8例allo-HSCT后行肺移植的患者中,仅1例于术后15个月死于肺出血,其余患者目前均存活,最长存活期为63个月。

为了进一步了解国内外其他中心应用肺移植治疗HSCT后LONIPC终末期病例的情况,我们分别在Pubmed、Web of Science和Embase数据库中进行检索,共收集50例可获取详细临床资料的病例<sup>[6-24]</sup>,行HSCT时的中位年龄为19.4(1.0~58.0)岁,接受肺移植时的中位年龄为26.8(4.0~66.0)岁,HSCT和肺移植的中位间隔时间为7.1(0.7~30.0)年。50例患者中43例提供了肺移植的手术指征(BOS 30例,肺纤维化4例,cGVHD 9例)。50例患者肺移植后的中位随访时间为39.4(0~168.0)个月,死亡10例,其中8例报告了死因:肺部感染4例,血液病复发1例,恶性实体肿瘤2例,脏器功能衰竭1例。

HSCT后常见的非感染性肺部并发症包括BOS、GVHD和肺纤维化。对免疫抑制剂有反应的BOS患者5年生存率为79%,而对免疫抑制剂无反应的BOS患者5年生存率仅为13%<sup>[25]</sup>。肺移植治疗HSCT后非感染肺部并发症常在药物治疗效果不佳且无明确肺移植绝对禁忌症时进行,而HSCT与肺移植间隔时间的临床意义目前仍存在争议。国际心肺移植学会曾指出,对于恶性疾病患者,HSCT后两年内不推荐行肺移植术,肺移植仅建议用于拥有≥5年无病生存期的患者<sup>[26]</sup>。

HSCT是治疗恶性血液病、非恶性难治性血液

表1 8例因BOS行肺移植allo-HSCT患者的临床资料

例号	性别	原发病	allo-HSCT时 年龄(岁)	肺移植时 年龄(岁)	allo-HSCT与 肺移植间隔(月)	随访时间(月)	生存状态
1	男	ALL	14	23	108	42	存活,再发BOS
2	男	ALL	19	25	82	38	存活
3	男	AML	33	44	132	15	肺移植后15个月死于肺出血
4	男	ALL	31	35	59	15	存活,再发BOS
5	男	AML	12	13	21	6	存活
6	女	NHL	16	21	54	15	存活
7	女	AML	40	47	79	15	存活
8	男	CML	27	30	29	63	存活,再发BOS行二次肺移植

注:allo-HSCT:异基因造血干细胞移植;BOS:闭塞性细支气管炎综合征;AML:急性髓系白血病;ALL:急性淋巴细胞白血病;NHL:非霍奇金淋巴瘤;CML:慢性髓性白血病

病、遗传性疾病和某些实体肿瘤的重要手段,也是目前能够治愈恶性血液病的唯一方法。但HSCT后恶性血液病复发率为34%~41%<sup>[27]</sup>,复发率随着生存时间的延长而逐渐降低。本组8例患者随访期间未见原发恶性血液病复发。

allo-HSCT患者存在以下感染易发因素:GVHD、低免疫球蛋白血症与长期免疫抑制治疗。本组8例患者肺移植后未发生严重感染,而文献[6-24]报告的全部50例患者中4例死于感染,其主要病原体为真菌和巨细胞病毒。有研究表明,单纯行allo-HSCT的患者死于感染的比例为13%~18%,自体HSCT患者此比例为7%<sup>[28]</sup>。而对于单纯肺移植治疗的患者,其致死性感染的发生率与HSCT后肺移植患者相仿<sup>[29]</sup>。由此可见,虽然感染是肺移植治疗HSCT后肺部并发症患者的一项重要致死原因,但其发生率并不高于单纯HSCT或单纯肺移植治疗的患者人群。

BOS是HSCT后常见的肺部非感染并发症,对于药物治疗无反应的患者,肺移植是目前唯一有效的治疗手段。本组8例患者均因严重BOS而行肺移植治疗。然而,BOS同样是肺移植术后的常见并发症,有研究指出,BOS在所有肺移植患者中的发生率为30%~50%<sup>[30]</sup>,严重影响肺移植后患者的长期生存。本组8例患者中有3例肺移植后再发BOS,其中1例行二次肺移植术后存活,可见对于这类患者,二次肺移植是一种可选的治疗模式,但其长期疗效尚有待进一步观察。

#### 参考文献

- [1] Lahzami S, Schoeffel RE, Pechey V, et al. Small airways function declines after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation [J]. *Eur Respir J*, 2011, 38(5):1180-1188. DOI: 10.1183/09031936.00018311.
- [2] Calhoun JH, Levine S, Anzueto A, et al. Lung transplantation in a patient with a prior bone marrow transplant [J]. *Chest*, 1992, 102(3):948. DOI: 10.1378/chest.102.3.948.
- [3] 陈静瑜,胡春晓,朱乾坤,等.改良低钾右旋糖酐液供肺灌注保存的临床观察[J]. *中华医学杂志*, 2004, 84(17): 1416-1417. DOI: 10.3760/j.issn:0376-2491.2004.17.004.
- [4] Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: thirty-second official adult lung and heart-lung transplantation report-2015; focus theme: early graft failure [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2015, 34(10):1264-1277. DOI: 10.1016/j.healun.2015.08.014.
- [5] 毛文君,陈静瑜,郑明峰,等.肺移植100例临床分析[J]. *中华器官移植杂志*, 2013, 34(1): 28-32. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2013.01.008.
- [6] Gascoigne A, Corris P. Lung transplants in patients with prior bone marrow transplants [J]. *Chest*, 1994, 105(1):327. DOI: 10.1378/chest.105.1.327a.
- [7] Boas SR, Noyes BE, Kurland G, et al. Pediatric lung transplantation for graft-versus-host disease following bone marrow transplantation [J]. *Chest*, 1994, 105(5):1584-1586.
- [8] Svendsen UG, Aggestrup S, Heilmann C, et al. Transplantation of a lobe of lung from mother to child following previous transplantation with maternal bone marrow [J]. *Eur Respir J*, 1995, 8(2):334-337.
- [9] Heath JA, Kurland G, Spray TL, et al. Lung transplantation after allogeneic marrow transplantation in pediatric patients: the Memorial Sloan-Kettering experience [J]. *Transplantation*, 2001, 72(12):1986-1990.
- [10] Rabitsch W, Deviatko E, Keil F, et al. Successful lung transplantation for bronchiolitis obliterans after allogeneic marrow transplantation [J]. *Transplantation*, 2001, 71(9):1341-1343.
- [11] Sano Y, Date H, Nagahiro I, et al. Living-donor lobar lung transplantation for bronchiolitis obliterans after bone marrow transplantation [J]. *Ann Thorac Surg*, 2005, 79(3):1051-1052. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2003.09.111.
- [12] Okumura H, Ohtake S, Ontachi Y, et al. Living-donor lobar lung transplantation for broncho-bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: does bronchiolitis obliterans recur in transplanted lungs? [J]. *Int J Hematol*, 2007, 86(4):369-373. DOI: 10.1532/IJH97.07045.
- [13] Shiraishi T, Hiratsuka M, Munakata M, et al. Living-donor single-lobe lung transplantation for bronchiolitis obliterans in a 4-year-old boy [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, 134(4): 1092-1093.
- [14] Au WY, Lie AK, Cheng VC, et al. Successful lung transplantation for post-BMT bronchiolitis obliterans and lipoid pneumonia associated with atypical mycobacterium and aspergillosis infection [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2007, 26(8):870-872. DOI: 10.1016/j.healun.2007.05.015.
- [15] Yamane M, Sano Y, Toyooka S, et al. Living-donor lobar lung transplantation for pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Transplantation*, 2008, 86(12): 1767-1770. DOI: 10.1097/TP.0b013e318190b0be.
- [16] Matsuzaki A, Suminoe A, Koga Y, et al. Lung transplantation after hematopoietic stem cell transplantation from the same living donor in a child with juvenile myelomonocytic leukemia and bronchiolitis obliterans [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2008, 51(4):567. DOI: 10.1002/pbc.21647.
- [17] Oshima K, Kikuchi A, Mochizuki S, et al. Living-donor single lobe lung transplantation for bronchiolitis obliterans from mother to child following previous allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from the same donor [J]. *Int J Hematol*, 2009, 90(4):540-542. DOI: 10.1007/s12185-009-0436-9.
- [18] Redel-Montero J, Bujalance-Cabrera C, Vaquero-Barrios JM, et

- al. Lung transplantation for bronchiolitis obliterans after allogeneic bone marrow transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2010, 42 (8): 3023-3025. DOI: 10.1016/j.transproceed.2010.07.086.
- [19] Bunin N, Guzikowski V, Rand ER, et al. Solid organ transplants following hematopoietic stem cell transplant in children [J]. *Pediatr Transplant*, 2010, 14 (8):1030- 1035. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2010.01401.x.
- [20] Beitinjaneh A, Burns LJ, Majhail NS. Solid organ transplantation in survivors of hematopoietic cell transplantation: a single institution case series and literature review [J]. *Clin Transplant*, 2010, 24(4):E94-102. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2009.01155.x.
- [21] Whitson BA, Lehman A, Wehr A, et al. To induce or not to induce: a 21st century evaluation of lung transplant immunosuppression's effect on survival [J]. *Clin Transplant*, 2014, 28(4):450-461. DOI: 10.1111/ctr.12339.
- [22] Kim YR, Haam SJ, Park YG, et al. Lung transplantation for bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Yonsei Med J*, 2012, 53 (5):1054- 1057. DOI: 10.3349/ymj.2012.53.5.1054.
- [23] Holm AM, Riise GC, Hansson L, et al. Lung transplantation for bronchiolitis obliterans syndrome after allo- SCT [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48 (5):703- 707. DOI: 10.1038/bmt.2012.197.
- [24] Soubani AO, Kingah P, Alshabani K, et al. Lung transplantation following hematopoietic stem cell transplantation: report of two cases and systematic review of literature [J]. *Clin Transplant*, 2014, 28(7):776-782. DOI: 10.1111/ctr.12378.
- [25] Dudek AZ, Mahaseth H, DeFor TE, et al. Bronchiolitis obliterans in chronic graft-versus-host disease: analysis of risk factors and treatment outcomes [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2003, 9(10):657-666. DOI: 10.1016/S1083-8791(03)00242-8.
- [26] Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2006, 25 (7):745- 755. DOI: 10.1016/j.healun.2006.03.011.
- [27] van den Brink MR, Porter DL, Giralt S, et al. Relapse after allogeneic hematopoietic cell therapy [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010, 16 (1 Suppl):S138- 145. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.10.023.
- [28] Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart- lung transplant report- 2012 [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2012, 31(10):1073-1086. DOI: 10.1016/j.healun.2012.08.004.
- [29] Mahajan AK, Folch E, Khandhar SJ, et al. The diagnosis and management of airway complications following lung transplantation [J]. *Chest*, 2017, 152 (3):627- 638. DOI: 10.1016/j.chest.2017.02.021.
- [30] Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-eighth adult lung and heart-lung transplant report-2011 [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2011, 30 (10):1104- 1122. DOI: 10.1016/j.healun.2011.08.004.

(收稿日期:2017-01-02)

(本文编辑:徐茂强)

·读者·作者·编者·

## 关于重视引用国内文献的意见

部分作者在撰写论文时,只引用国外文献(或非中文语种的文献)。诚然,在医学的许多领域,国内的研究水平确实有待提高,有引用国外文献的必要。但是,不引用国内相关文献,将存在以下问题:①作者没有阅读国内文献,这样作者阅读的文献就不全面,作者所撰写的论文、综述等的科学性、先进性就值得商榷。②不引用国内文献,就不能准确、全面地反映国内的研究水平和进展,毕竟本刊发表的文章主要的阅读对象是中国医师。③有的作者虽然阅读了国内文献,但未引用。不引用国内文献的想法可能更为复杂,如轻视或忽略国内同行,或暗示首创权。除非是专门的国外医学文摘或国外文献综述,均应有国内文献的复习、引用和注解。本刊倡导在论文的撰写中应维护参考文献的科学性,鼓励作者在引用国外文献的同时检索并引用国内相关的文献。

本刊编辑部