

异基因造血干细胞移植后肺移植的研究进展

苏卓莹 陈莉延 何建行

【摘要】 迟发型非感染性肺部并发症 (LONIPC) 是异基因造血干细胞移植 (HSCT) 术后慢性移植物抗宿主病 (cGVHD) 的重要部分, 目前缺乏有效的药物治疗方法。虽然肺移植是治疗多数终末期肺病的唯一方法, 但由于 HSCT 术后受体潜在的风险, 肺移植难以广泛应用。本文结合世界各地多个移植中心针对 HSCT 术后 LONIPC 受体行肺移植治疗的研究, 就 HSCT 术后肺移植手术适应证及时机、肺移植术后血液肿瘤的复发及感染并发症、肺移植术后的 HSCT 受体移植物存活率等方面进行总结。

【关键词】 异基因造血干细胞移植; 迟发型非感染性肺部并发症; 肺移植; 慢性移植物抗宿主病; 血液肿瘤; 终末期肺病

【中图分类号】 R552, R617 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2018) 05-0003-04



作者简介: 何建行, 主任医师、博士研究生导师。现任广州医科大学附属第一医院院长、胸外科主任、肿瘤科及移植科学术带头人, 呼吸疾病国家临床医学中心副主任。国务院特殊津贴专家, 中央保健专家, 卫生部有突出贡献中青年专家, 南粤百杰人才, 中国十大口碑医师。兼任美国及英国外科学院 Fellow, 广东省医学会胸外科学分会主任委员, 广东省胸部疾病学会会长。兼任《Journal of Thoracic Disease》执行总编辑, 《Annals of Translational Medicine》主编。1994 年开展胸腔镜肺叶切除术, 1996 年开展针镜、肺气肿减容术, 1999 年开展气管移植术, 2003 年开展肺移植术, 2005 年实现了大气管、血管胸腔镜肿瘤手术全范围覆盖, 2007 年开展自体组织移植代气管术, 2011 年开展自主呼吸麻醉下微创胸外科手术, 在国内首次提出并实现了无管微创手

术, 2014 年开展无管胸腺切除和隆突切除重建术, 革命性地将部分胸外科手术进化为日间手术, 2015 年开展国际胸外科技术培养。2018 年完成心肺联合移植 7 例, 是国内心肺联合移植最多的专家。至今完成肺及心肺移植 210 多例。2015 年研发出国际首台裸眼 3D 显示系统, 应用已超过 2 000 多例。发表学术论文 505 篇, 其中 SCI 收录 210 余篇, 影响因子超过 1 100, 被引频次近 4 000 次。主编中、英文专著 12 部。获省部级科技进步奖 5 项, 申请授权专利共 35 项, 其国际发明专利 3 项。

异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 作为有效手段, 越来越多地应用于各种良性及恶性血液疾病的治疗中^[1]。移植后急性移植物抗宿主病 (acute graft-versus-host disease, aGVHD) 和慢性移植物抗宿主病 (chronic

graft-versus-host disease, cGVHD) 成为影响 HSCT 术后受体生存质量的重要因素, 其中 cGVHD 一般发生于 HSCT 术后 3 年内, 发生率达 20%~85%, 可累及皮肤、胃肠道及肺部等多个器官, 干细胞的来源、供体与受体的配型及患者年龄等多种复杂因素均可导

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2018.05.003

基金项目: 国家自然科学基金面上课题 (81470221); 呼吸疾病国家重点实验室自主课题青年项目 (SKLRD-QN-201701); 广东省自然科学基金 (2017A030313811); 广东省教育厅研究生教育创新计划项目 (2017JGXM-MS48)

作者单位: 510120 广州医科大学附属第一医院广州呼吸健康研究院 呼吸疾病国家重点实验室 国家呼吸疾病临床医学研究中心

作者简介: 苏卓莹, 女, 硕士研究生, 研究方向为肺移植的基础与临床, Email: szy_0311@qq.com

通讯作者: 何建行, 男, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为胸部微创外科和心肺移植的实验与临床, Email: hejx@vip.163.com; 陈莉延, 女, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为慢性气道炎症性疾病和胸部器官移植的实验与临床, Email: niceliyan@163.com

致 cGVHD 发生^[2]。

迟发型非感染性肺部并发症 (late-onset noninfectious pulmonary complication, LONIPC) 是 cGVHD 中的重要部分, 它发生在约 23% 的 HSCT 受体中, 患者 2、5 年的生存率分别为 65%、45%, 严重影响 HSCT 受体的生存期及生存质量^[3-5]。LONIPC 涉及肺部各级解剖部位, 包括气管、支气管、肺泡、肺间质及肺部血管等, 可引起喘息、气促、咳嗽、咳痰及呼吸困难等一系列临床症状。

LONIPC 并不特定发生于 HSCT 术后, 可以是特发性的, 也可以继发于其他因素, 如结缔组织疾病、肺移植、环境毒素或药物。HSCT 术后 LONIPC 的临床诊断应符合以下两点: (1) 进行性发展的呼吸系统症状 (咳嗽、咳痰及呼吸困难等); (2) HSCT 术后监测肺功能持续下降。可疑 LONIPC 患者需排除感染、胸廓畸形等因素, 最终诊断需要依据肺活组织检查及胸部 CT 影像学结果得以明确^[4]。LONIPC 治疗主要包括肾上腺皮质激素 (激素) 为主的免疫抑制治疗和吸氧及预防性使用抗生素等支持治疗。目前缺乏激素治疗 LONIPC 疗效的支持证据及其不良反应的相关研究, 新的治疗手段如阿奇霉素、依那西普、甲磺酸伊马替尼等均有报道有效, 进一步的基础研究及临床试验仍在进行中^[6]。

虽然肺移植是治疗多数终末期肺病的唯一有效方法, 但由于 HSCT 术后受体被普遍认为是“高风险人群”, 长期使用免疫抑制剂可能带来的肺移植术后感染, 潜在的致病菌定植以及持续存在的恶性肿瘤复发风险等, 制约着肺移植在 HSCT 术后 LONIPC 受体中的应用。20 年来, 世界各地的器官移植中心不断努力尝试采用肺移植改善 LONIPC 受体的生存质量。在 HSCT 术后肺移植手术适应证及时机、肺移植术后血液肿瘤的复发及感染并发症、肺移植术后的 HSCT 受体移植存活率等方面, 多个移植中心均有报道及总结, 对临床工作有一定的指导意义^[7-11]。

1 HSCT 术后肺移植手术适应证及手术时机

目前针对 HSCT 术后受体肺移植的手术适应证及手术时机尚未形成共识。对于肺移植的候选标准, 不同的移植中心要求不一, 大部分移植中心参考国际心肺移植协会 (International Society for Heart and Lung Transplantation, ISHLT) 制定的终末期肺病的肺移植

候选指南, 如我国报道的 8 例病例采用的是晚期慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 肺移植标准, 而欧洲一项队列研究则参考肺囊性纤维化的移植标准, 少数移植中心与血液科专家进行多学科合作, 在患者肺外 cGVHD 稳定的情况下进行肺移植^[12-13]。尽管缺乏统一标准, 但欧洲多个队列研究显示, HSCT 术后肺移植受体年龄均比普通肺移植受体年龄要小, 中位年龄为 26.8 岁。考虑到 HSCT 术后受体多种潜在的高风险因素, 参与肺移植受体评估的临床医师更倾向于优先将肺外器官功能良好的青壮年患者作为移植受体。肺移植前的肺功能检查也是一项重要指标。现有报道显示, 肺移植前 HSCT 受体的第 1 秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in one second, FEV_{1.0}) 实测值 / 预测值中位数为 18%, 用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) 实测值 / 预测值中位数为 35%。部分受体需要持续吸氧或呼吸机辅助通气, 无法配合完成肺功能检查, 实际整体受体的肺功能评估可能更差。危重受体越早给予肺移植是否越能改善其后期生存状况? 对于这一问题, 目前研究例数最多 (105 例) 的队列研究显示, HSCT 受体 2 年内行肺移植的生存率明显低于 2 年后行肺移植的生存率^[9]。但对于因恶性血液肿瘤行 HSCT 的受体, 根据 ISHLT 的建议, 在 HSCT 2 年内不推荐行肺移植手术, 应稳定至少 5 年后再行肺移植治疗^[12]。

2 肺移植术后血液肿瘤的复发及感染并发症

血液疾病复发和恶性肿瘤发生是 HSCT 受体行肺移植手术备受争议的焦点。有报道称, HSCT 术后原发血液疾病的复发率为 34%~41%^[14]。并且, 肺移植术后恶性肿瘤发生率随着时间的延长而增加, 移植术后 3~5 年、>5~10 年及 10 年后恶性肿瘤发生率分别为 11%、15% 及 16%^[15]。然而, Greer 等^[9]进行的队列研究显示, 105 例受体中仅 8 例受体在肺移植后出现恶性肿瘤, 其中 4 例为原发血液肿瘤复发。Holm 等^[16]报道 13 例 HSCT 受体接受肺移植后仅 1 例受体复发。Koenecke 等^[17]对 HSCT 术后受体再行心脏、肝脏及肺部等实体器官移植的研究中, 移植后随访 5 年仅有 4% 受体出现恶性肿瘤。多项研究均未发现 HSCT 术后受体行肺移植术后恶性肿瘤发生率升高。因此, Soubani 等^[18]推测 HSCT 术后受体既

往存在不同程度的cGVHD, 其中的移植物抗白血病效应可能减少血液肿瘤的发生。

HSCT术后受体的感染并发症是另外一个研究热点。由于GVHD形成的黏膜屏障突然中断, 长期持续的免疫抑制治疗, 低丙种球蛋白血症及真菌、巨细胞病毒(CMV)等病原体定植, HSCT术后接受肺移植的受体感染并发症的发生率明显升高。Soubani等^[18]报道肺移植术后随访3年内感染病死率为8%, 占肺移植术后总死亡人数的29%。根据ISHLT的统计, 普通肺移植术后1个月~1年、>1~3年、>3~5年感染并发症的死亡人数分别占总死亡人数的38.4%、23.9%、19.9%^[12]。由此看出, HSCT术后受体肺移植感染并发症的病死率与一般肺移植无明显差异。但值得注意的是在我国报道的8例受体中, 有4例受体曾出现过术后早期曲霉感染, 抗真菌治疗后仍有1例受体出现死亡^[19]。Greer等^[9]报道中37例死亡受体中有8例为围手术期致命性感染, 除1例为致命性CMV感染外, 其余均未发现致命性病原体, 有2例肺移植前检查发现定植菌(分别是铜绿假单胞菌及耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌)。上述报道中强调定植菌与致命性感染之间的关系尚未得知, 移植前病原体的定植并非是肺移植的绝对禁忌证, 个别病例应视为单一案例来考虑。目前暂无证据证明HSCT术后受体早期行肺移植的感染风险较高, 肺移植术后是否要强化预防性抗感染治疗仍需要进一步的研究。

3 肺移植术后的HSCT受体移植物存活率

ISHLT的统计中, 肺移植术后1、3、5年的移植物存活率分别为79%、64%、53%^[13]。而根据最新的HSCT术后受体肺移植生存情况的多中心队列研究显示, 受体肺移植术后1、3、5年的移植物存活率分别为84%、72%、67%^[9]。另一项HSCT术后受体行实体器官移植的队列研究发现, 实体器官移植术后5年移植物存活率为78%, 其中移植肺的术后5年存活率为63%^[17]。以上研究均表明HSCT术后受体行肺移植与其他终末期肺病受体行肺移植的移植物存活率无明显差异, 甚至高于同一时段的一般肺移植受体, 这可能与选择行肺移植治疗的HSCT术后受体年龄普遍小于一般肺移植受体、HSCT受体的筛选标准更为严格有关。

4 小结

自1992年Calhoon等^[20]发表第1例肺移植治疗HSCT术后出现LONIPC的患者至今, 26年间有文献可循的报道不到200例。多个队列研究采取HSCT受体的肺移植资料与其他终末期肺病受体的肺移植资料进行对比研究, 缺乏与HSCT术后出现LONIPC但未行肺移植治疗的患者资料作对比研究。目前, 肺移植术后肺外cGVHD并没有受到适当的关注, 仍有许多问题等待着更多更大型的队列研究及临床研究去探索。总之, 肺移植对于经过筛选的HSCT术后LONIPC受体是一种可行的治疗方式, 可在具有丰富经验的移植中心中推广。

参考文献:

- [1] 张永清, 施兵, 刘丽辉, 等. 亲缘单倍体供者与非血缘相合供者造血干细胞移植的临床疗效研究[J/CD]. 中华细胞与干细胞杂志(电子版), 2015, 5(2): 14-18. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2015.02.003. ZHANG YQ, SHI B, LIU LH, et al. Study on clinical outcomes of hematopoietic stem cell transplantation from HLA-haploidentical donors and unrelated donors[J/CD]. Chin J Cell Stem Cell(Electr Edit), 2015, 5(2): 14-18. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2015.02.003.
- [2] CHI AK, SOUBANI AO, WHITE AC, et al. An update on pulmonary complications of hematopoietic stem cell transplantation[J]. Chest, 2013, 144(6): 1913-1922. DOI: 10.1378/chest.12-1708.
- [3] WILLIAMS KM. How I treat bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation[J]. Blood, 2017, 129(4): 448-455. DOI: 10.1182/blood-2016-08-693507.
- [4] BERGERON A. Late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Clin Chest Med, 2017, 38(2): 249-262. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.12.013.
- [5] SAKAIDA E, NAKASEKO C, HARIMA A, et al. Late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic stem cell transplantation are significantly associated with chronic graft-versus-host disease and with the graft-versus-leukemia effect[J]. Blood, 2003, 102(12): 4236-4242.
- [6] 倪丽红, 罗依. 造血干细胞移植后闭塞性细支气管炎综合征[J]. 中华器官移植杂志, 2017, 38(2): 120-123. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2017.02.014. NI LH, LUO Y. Obstructive bronchiolitis syndrome after hematopoietic stem cell transplantation[J]. Chin J Organ

- Transplant, 2017, 38(2): 120-123. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2017.02.014.
- [7] 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.
- [8] VOGL UM, NAGAYAMA K, BOJIC M, et al. Lung transplantation for bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single-center experience[J]. Transplantation, 2013, 95(4): 623-628. DOI: 10.1097/TP.0b013e318277e29e.
- [9] GREER M, BERASTEGUI C, JAKSCH P, et al. Lung transplantation after allogeneic stem cell transplantation: a pan-European experience[J]. Eur Respir J, 2018, 51(2). DOI: 10.1183/13993003.01330-2017.
- [10] CHENG GS, EDELMAN JD, MADTES DK, et al. Outcomes of lung transplantation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2014, 20(8): 1169-1175. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.04.008.
- [11] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.11.016.
- WANG LL, WANG HY, SHEN YF, et al. Clinical analysis of lung transplantation in eight patients with obstructive bronchiolitis syndrome after hematopoietic stem cell transplantation [J]. Chin J Hematol, 2017, 38(11): 977-980. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.11.016.
- [12] 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.
- [13] WEILL D, BENDEN C, CORRIS PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation[J]. J Heart Lung Transplant, 2015, 34(1): 1-15. DOI: 10.1016/j.healun.2014.06.014.
- [14] 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-S145. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.10.023.
- [15] STEHLIK J, EDWARDS LB, KUCHERYAVAYA AY, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th official adult heart transplant report--2012[J]. J Heart Lung Transplant, 2012, 31(10): 1052-1064. DOI: 10.1016/j.healun.2012.08.002.
- [16] 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.
- [17] KOENECKE C, HERTENSTEIN B, SCHEDELIG J, et al. Solid organ transplantation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective, multicenter study of the EBMT[J]. Am J Transplant, 2010, 10(8): 1897-1906. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03187.x.
- [18] 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.
- [19] 张稷, 徐东菁, 周敏, 等. 造血干细胞移植后闭塞性细支气管炎综合征行肺移植治疗的临床疗效观察[J]. 中华器官移植杂志, 2016, 37(10): 577-580. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2016.10.001.
- ZHANG J, XU DJ, ZHOU M, et al. Clinical observation of lung transplantation in patients with obstructive bronchiolitis syndrome after hematopoietic stem cell transplantation[J]. Chin J Organ Transplant, 2016, 37(10): 577-580. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2016.10.001.
- [20] CALHOON JH, LEVINE S, ANZUETO A, et al. Lung transplantation in a patient with a prior bone marrow transplant[J]. Chest, 1992, 102(3):948.

(收稿日期: 2018-07-05)

(本文编辑: 石梦辰 吴秋玲)