

异基因造血干细胞移植后闭塞性细支气管炎综合征1例并文献复习

银雪艳^{1,2*}, 谢白露¹, 刘丹³, 黄振倩³, 谭获³, 陈文瑛¹, 肖翔林^{1#}(1.广州医科大学附属第一医院药学部, 广州 510120; 2.中山大学药学院, 广州 510006; 3.广州医科大学附属第一医院肿瘤血液科, 广州 510120)

中图分类号 R974;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)46-4396-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.46.27

摘要 目的:探讨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)的治疗。方法:结合文献对1例慢性粒细胞白血病患者allo-HSCT后出现BOS的治疗情况进行分析。结果:患者移植后第10个月发生BOS,予糖皮质激素、免疫抑制剂、阿奇霉素、伊马替尼联合局部使用布地奈德、复方异丙托溴铵,以及肺功能康复治疗,4周后患者病情改善。结论:伊马替尼的加入可以使allo-HSCT后出现BOS的患者获益,BOS相关机制及治疗措施需要进一步探索。

关键词 异基因造血干细胞移植;闭塞性细支气管炎综合征;伊马替尼

A Case of Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Literature Review

YIN Xue-yan^{1,2}, XIE Bai-lu¹, LIU Dan³, HUANG Zhen-qian³, TAN Huo³, CHEN Wen-ying¹, XIAO Xiang-lin¹(1. Dept. of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China; 2. School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006, China; 3. Dept. of Hematology and Oncology, The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the treatment for bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). METHODS: The treatment of BOS in a patient with chronic myelogenous leukemia after allo-HSCT was analyzed with the help of literature. RESULTS: The patient suffered from BOS 10 month after allo-HSCT, and received corticosteroids, immunosuppressive agents, azithromycin and imatinib combined with local application of budesonide, compound ipratropium bromide and pulmonary rehabilitation. The symptom was improved after 4 weeks of treatment. CONCLUSIONS: The addition of imatinib can benefit patients with BOS after allo-HSCT, and it is needed to further study on BOS mechanism and therapeutic regimen.

KEYWORDS Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Bronchiolitis obliterans syndrome; Imatinib

目前,全世界每年有超过40 000例患者需要进行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)^[1],而这个数量仍在逐年递增。allo-HSCT已成为良、恶性血液系统疾病、实体恶性肿瘤、代谢和遗传疾病的重要治疗手段。很多allo-HSCT患者会出现感染或非感染性的肺部并发症,导致移植术后患者的死亡率明显增加。闭塞性细支气管炎综合征(BOS)是allo-HSCT患者常见的和潜在致命性的非感染肺部并发症,这多与使用免疫抑制剂引起的免疫缺陷、移植抗宿主病等因素有关^[2],严重影响患者的长期生存和生活质量。目前推荐的BOS治疗方案多基于广泛共识,缺乏大宗临床试验数据,国内文献报道极少。本文通过报道1例行allo-HSCT后发生BOS的患者的治疗过程,并总结BOS治疗方案,以期对allo-HSCT后BOS的治疗提供参考。

1 病例资料

患者,女性,22岁。2012年2月23日收入我院,发现血常规白细胞为 $28.82 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,血小板 $824 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,血红蛋白131

g/L,通过骨髓穿刺术+活检术诊断为慢性粒细胞白血病,予羟基脲和伊马替尼治疗。患者于2012年11月15日在我院行HLA配型全相合、弟供姐异基因干细胞移植术,预处理方案采用改良BU/CY方案(羟基脲40 mg/kg、bid、移植前第10天+阿糖胞苷3 g、移植前第9天+白消安33.6 mg、q6h、移植前第8~6天+环磷酰胺2.6 g、移植前第5~4天+司莫司汀367 mg,移植前第3天),移植抗宿主反应(GVHD)预防方案为环孢素+吗替麦考酚酯+甲氨蝶呤。移植术后第42天,全身皮疹瘙痒伴疼痛,口腔黏膜疼痛明显,进食困难,发生IV度皮肤急性GVHD反应,予他克莫司、甲泼尼龙、巴利昔单抗治疗,好转后出院。2013年8月8日,患者出现全身乏力、活动后气促、咳嗽、咳痰,痰为白色黏痰,无发热,返院CT结果提示发生BOS,未排除合并病毒感染,予吸入用复方异丙托溴铵、吸入用布地奈德混悬液、桉柠蒎肠溶软胶囊、乙酰半胱氨酸、复方甲氧那明平喘,更昔洛韦、阿奇霉素、莫西沙星、氟康唑抗感染治疗,他克莫司、醋酸泼尼松、甲泼尼龙、吗替麦考酚酯抗排斥反应等对症处理。治疗后胸部CT示,两肺多发不规则片状淡薄模糊影较前略减少,气管、支气管通畅,未见明显狭窄或扩张;两侧肺门不大,两侧胸腔未见积液,心影不大,胸膜未见增厚;所见肋骨及胸骨未见异常;患者一般情况及症状较前好转。

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:020-83062528。E-mail:xyyinxueyan@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:药学。E-mail:xixili168@163.com

2 讨论及文献复习

BO的概念在1901年由Lange首先提出,并描述其病理特征为细支气管及其周围炎性反应和纤维化导致管腔的闭塞^[2]。1993年国际心脏与肺移植协会(ISHLT)推荐根据肺功能的变化定义替代BO的概念——闭塞性细支气管炎综合征(BOS)^[2]。

BOS的发病机制尚未阐明,因此缺乏合适的治疗方案。综合文献的报道^[1],对BOS的发病机制推测如下:从免疫和病理的角度来看,肺移植和allo-HSCT后出现的BOS是相似的,病理学基础是异体免疫反应(Alloimmunity)。BOS通常与其他器官如皮肤、肠道、肝脏、眼睛的GVHD同时发生,且跟停用免疫抑制剂相关,这进一步证实异体免疫反应在此过程发挥的作用。免疫细胞和各种细胞因子在急性和慢性GVHD的发病机制中所起的作用仍在不断研究当中。与其他形式GVHD一样,供体T细胞被认为在BOS中起主要作用。这些供体T细胞可分化形成不同的辅助T细胞(Th)(如Th1、Th2和Th17),具有组织特异性,而Th2和Th17在肺损伤中的数量增多。根据肺移植的动物模型研究结果,初始的异体免疫反应中,Th1型的反应和细胞因子干扰素 γ (IFN- γ)的作用占主导。IFN- γ 上调其他共刺激分子,通过刺激淋巴细胞浸润和启动T细胞反应来增强异体免疫反应,这进一步导致气道促纤维化(Profibrotic)的发生,从而引发BOS。细胞因子TNF- α 也提示可能是早期慢性GVHD的预测因子。除allo-HSCT中的T细胞免疫调节外,GVHD可能还涉及到其他病理机制。大鼠模型显示

GVHD的发病机制可能也跟B细胞有一定的关系。B细胞可以产生高度特异性的抗体,但其免疫功能如抗原呈递至T细胞、免疫调节、分泌细胞因子的作用仍在研究中。有证据表明慢性GVHD患者体内存在较高水平的活化记忆B细胞和B细胞活化因子。因此,以B细胞和B细胞分泌的细胞因子为靶向的免疫调节也可能成为BOS的治疗策略。

对于allo-HSCT而言,BOS一般发生在移植3个月后,发生率为6%~26%,主要危险因素有:GVHD,尤其是慢性GVHD;患者或供者年龄大;移植后出现反复呼吸道病毒感染等^[2]。BOS的临床症状和体征往往呈现非特异性,大多数患者表现为逐渐进展的呼吸困难,常伴有咳嗽、喘息,肺部的啰音及哮鸣音是常见的体征。目前尚无指南和明确的标准诊断allo-HSCT后的BOS,BOS的诊断主要依赖于临床表现、肺功能和高分辨率CT检查。查阅文献^[1,3],美国国立卫生研究院(NIH)建立了慢性GVHD的诊断标准,其中包含了BOS,具体如下:(1)肺功能检查示阻塞性通气功能障碍,即1秒用力呼气容积(FEV1)/用力肺活量(FVC) <0.17 且FEV1 $<75\%$ 预测值;(2)高分辨率CT显示:气体滞留征,支气管壁增厚,支气管扩张,残气量超过120%预测值,或病理证实是BOS;(3)排除急性呼吸道感染;(4)无BOS的组织学证据,排除其他器官系统的慢性GVHD表现。

关于BOS的治疗方案仍缺乏强有力的证据,目前文献报道allo-HSCT后BOS的治疗方案如表1所示。

本例患者移植后第42天出现皮肤急性GVHD,移植后第

表1 异基因造血干细胞移植后闭塞性细支气管炎文献报道的治疗方案
Tab 1 Therapeutic scheme reported by literatures for BOS after allo-HSCT

药物	作用机制	作者	病例数	结果
系统性糖皮质激素	系统性免疫抑制	Ratjen F等 ^[4]	9(儿童)	FEV1改善2个月
吸入性糖皮质激素	局部抗炎	Bergeron A等 ^[5]	13	13名患者布地奈德和福莫特罗联合治疗3~6个月
		Bashoura L等 ^[6]	17	FEV1 $>10\%$
阿奇霉素	大环内酯类抗生素,抑制中性粒细胞活性和减少细胞因子(白介素6、白介素8、肿瘤坏死因子等)的分泌	Khalid M等 ^[7]	9	8例中7例患者FEV1改善六号12%
孟鲁司特	白三烯受体拮抗剂抑制气道炎症	Or R等 ^[8]	5	5例中3例患者FEV1改善六号30%
伊马替尼	抑制纤维化	Oliveri A等 ^[9]	6	6例中4例患者减少或中断免疫抑制疗法
利妥昔单抗	抑制B细胞增殖(CD-20单抗)	Lorillion G等 ^[10]	3	3例患者中无1例有反应
联合治疗		Norman BC等 ^[11]	8	系统性糖皮质激素低于25%
肺功能康复治疗		Tran J T等 ^[12]	11	10例患者的6 min行走试验、呼吸困难症状和运动耐力

10个月出现全身乏力、气促、咳嗽、咳痰等症状,胸部CT示两肺多发不规则片状淡薄模糊影较前增多,诊断为allo-HSCT后BOS。病原学检查巨细胞病毒阴性,真菌检查实验包括隐球菌、曲霉菌、念珠菌均为阴性,真菌1,3- β -D葡聚糖定量G试验: <10 pg/ml,考虑主要病因为移植后排斥反应导致,但未完全排除病毒和支原体感染因素。先后给予复方甲氧那明、他克莫司胶囊、醋酸泼尼松、甲泼尼龙、阿奇霉素全身用药,复方异丙托溴铵、布地奈德混悬液吸入,更昔洛韦抗病毒,加用甲磺酸伊马替尼0.2 g、qd治疗,予Bipap机持续正压通气。患者使用复方甲氧那明、他克莫司、桉柠蒎肠溶软胶囊治疗7 d后气促无明显改善,加用伊马替尼0.2 g、qd,阿奇霉素500 mg、qd,乙酰半胱氨酸改善肺纤维化,吗替麦考酚酯和甲泼尼龙加量抗排斥治疗,阿奇霉素治疗2周后改为250 mg、qd。在此期间出现肺部感染,予莫西沙星抗感染治疗,病原学检查口腔存在真菌感染,停用布地奈德,增强复方异丙托溴铵雾化,加用氟康唑抗真菌治疗。治疗4周后,患者气促较前改善,咳嗽、咳

痰较前减少,复查肺功能两肺多发不规则片状淡薄模糊影较前略减少,左下肺少量条索影;气管、支气管通畅,未见明显狭窄或扩张。目前仍在巩固治疗,给予激素+伊马替尼+免疫抑制剂。

本例患者所使用的治疗药物中,甲泼尼龙属于合成的糖皮质激素,Ratjen F等^[4]研究9名allo-HSCT后出现BOS的儿童患者使用大剂量甲泼尼龙治疗后7名患者的FEV1明显改善且临床疗效稳定。他克莫司为免疫抑制剂,能抑制移植后介导排斥反应的淋巴细胞对正常组织的损伤。阿奇霉素是一种大环内酯类抗菌药,通过抑制感染菌分裂和复制而起作用,在改善肺功能方面通过调节细胞因子而发挥作用。Khalid M等^[7]报道了8名allo-HSCT后BOS患者使用阿奇霉素500 mg、qd,使用3 d后改为250 mg、每周3次、至少使用12周后,FEV1和肺活量明显改善。鉴于它较好的疗效和较低的不良反应,阿奇霉素被推荐联合糖皮质激素和免疫抑制剂治疗BOS^[13]。本例患者还使用乙酰半胱氨酸,乙酰半胱氨酸主要用于改善肺

纤维化,其化学结构中的巯基可使黏蛋白的双硫键断裂,降低痰黏度,使痰容易咳出。

本例患者尝试使用伊马替尼治疗 allo-HSCT 后 BOS,取得一定的治疗效果。Olivieri A 等^[9]在 19 名轻微 BOS 患者中使用低剂量伊马替尼 100~200 mg、qd,79% 的患者总缓解率为 6 个月,84% 的患者总生存期为 18 个月。除此之外,一些激素依赖性患者可以将激素减量或完全停止,这都归功于伊马替尼的治疗效果。伊马替尼是酪氨酸激酶抑制剂,对血小板衍生生长因子受体(Platelet-derived growth factor receptor, PDGF)和转化生长因子(TGF- β)发挥选择性双重抑制^[14]。慢性 GVHD 会诱发 BOS,机制是患者体内产生抗体激活 PDGF 和 TGF- β 的通路,参与调节慢性炎症过程中疤痕组织的形成,出现皮肤、肺和肠的纤维化和硬化的临床表现。伊马替尼可以抑制 PDGF 和 TGF- β 通路,减少纤维化的形成。而 Stadler M 等^[15]提出伊马替尼对晚期 BOS 疗效有限,在 9 名患者中只有 2 名患者治疗有效。这凸显了早期和晚期 BOS 是临床上不同的实体,要求选择不同的治疗策略。考虑到可以降低治疗 BOS 所使用的激素用量的有利因素,伊马替尼被认为是一个在临床试验中与其他有效药物合用治疗 BOS 的理想药物。

有文献报道肺功能康复治疗对 allo-HSCT 后 BOS 有效,Tran J 等^[12]通过 6 min 行走试验(6-MWD)、肺功能检测和肺部症状评估 11 名 BOS 患者肺功能康复情况,发现完成肺功能康复治疗的所有患者的 6-MWD 均有改善,平均距离提高 307 英尺(1 英尺=0.304 8 m, $P=0.005$)。肺功能康复治疗改善了 BOS 患者的 6-MWD、呼吸困难症状和运动耐力。该患者使用 Bipap 机辅助通气治疗,加强肺功能锻炼,对改善患者肺功能起到一定作用。

BOS 是 allo-HSCT 后慢性 GVHD 致命因素,其诊断和治疗仍是一个挑战。尽管研究者已形成初步的治疗共识,但目前仍缺乏有效安全的 BOS 治疗策略,亟需进一步的试验来探索预防 BOS 相关的发病率和死亡率,同时也需要更好地鉴别 BOS 相关的移植前后的风险因子。因此,积极制订指导临床治疗的 BOS 早期诊断标准,建立动物模型研究其发病机制,并进行多中心、前瞻性的大规模临床对照试验,对提高 allo-HSCT 成功率有重要意义。

参考文献

[1] 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):1 479.

[2] 肖毅,张义成,刘文励. 异基因造血干细胞移植后闭塞性细支气管炎的诊断及治疗[J]. *中国医师进修杂志*, 2007, 30(10):71.

[3] 冯思琼,尹松梅. 造血干细胞移植后闭塞性细支气管炎的临床研究现状[J]. *新医学*, 2008, 39(5):348.

[4] Ratjen F, Rjabko O, Kremens B. High-dose corticoste-

roid therapy for bronchiolitis obliterans after bone marrow transplantation in children[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2005, 36(2):135.

- [5] 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.
- [6] Bashoura L, Gupta S, Jain A, et al. Inhaled corticosteroids stabilize constrictive bronchiolitis after hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2008, 41(1):63.
- [7] Khalid M, Al Saghir A, Salemi S, et al. Azithromycin in bronchiolitis obliterans complicating bone marrow transplantation: a preliminary study[J]. *Eur Respir J*, 2005, 25(3):490.
- [8] Or R, Gesundheit B, Resnick I, et al. Sparing effect by montelukast treatment for chronic graft versus host disease: a pilot study[J]. *Transplantation*, 2007, 83(5):577.
- [9] Olivieri A, Locatelli F, Zecca M, et al. Imatinib for refractory chronic graft-versus-host disease with fibrotic features[J]. *Blood*, 2009, 114(3):709.
- [10] Lorillon G, Robin M, Meignin V, et al. Rituximab in bronchiolitis obliterans after haematopoietic stem cell transplantation[J]. *Eur Respir J*, 2011, 38(2):470.
- [11] 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):1 369.
- [12] Tran J, Norder EE, Diaz PT, et al. Pulmonary rehabilitation for bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012, 18(8):1 250.
- [13] Hildebrandt GC, Fazekas T, Lawitschka A, et al. Diagnosis and treatment of pulmonary chronic GVHD: report from the consensus conference on clinical practice in chronic GVHD[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2011, 46(10):1 283.
- [14] Magro L, Catteau B, Coiteux V, et al. Efficacy of imatinib mesylate in the treatment of refractory sclerodermatous chronic GVHD[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2008, 42(11):757.
- [15] Stadler M, Ahlborn R, Kamal H, et al. Limited efficacy of imatinib in severe pulmonary chronic graft-versus-host disease[J]. *Blood*, 2009, 114(17):3 718.

(收稿日期:2014-01-26 修回日期:2014-02-21)