

# 免疫治疗在肺移植后 OB 中的应用<sup>①</sup>

齐 战 杨大运<sup>②</sup> 综述 王 瑞 审校 (河北医科大学第四医院胸 一科, 石家庄 050011)

中国图书分类号 R392.4 文献标识码 A 文章编号 1000-484X(2008)05-0478-06

随着手术技术进步、器官保存质量提高和免疫抑制方法改进, 国外一些医院肺移植手术死亡率已下降到 10% 以下, 1 年生存率接近 70%, 但 5 年仅为 43.3%, 中位生存时间 3.7 年<sup>[1]</sup>。研究表明, 主要是闭塞性细支气管炎(OB)限制了肺移植病人长期生存, 移植后 1 年发生率为 28%, 5~10 年达到 60%~80%<sup>[2]</sup>, OB 已经成为肺移植死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。然而, 目前尚无预防或逆转 OB 的有效方法, 强化免疫抑制是首选和主要的治疗手段。国内肺移植刚刚起步, 有关 OB 研究还很少。本文对国外免疫治疗在肺移植 OB 中的应用做一综述, 可能对我国肺移植发展有些借鉴作用。

## 1 OB 及其动物模型中的一些概念

OB, 又称细支气管炎性闭塞(BO), 是肺移植或心肺移植后一种进行性并通常致命的小气道功能紊乱<sup>[3]</sup>。临床上称为细支气管炎性闭塞综合症(BOS), 表现为渐进性呼吸困难和干咳, 肺功能检查 FEV<sub>1.0</sub> 和呼气中段流量逐渐减少, 免疫抑制只能减缓它的发展速度<sup>[4]</sup>。其发病机制一直没有完全认识, 很可能是同种异基因免疫性或非免疫性损伤导致趋化性细胞因子释放和 T 细胞激活, 招募成纤维细胞在管腔内增生所致<sup>[5]</sup>。具体表现为异种抗原依赖(急性排斥)和异种抗原非依赖因素(缺血再灌注损伤、感染)引起气道局部损伤, 触发炎性细胞浸润和炎症介质产生, 修复过程失控, 增生纤维组织充满管腔, 最终完全阻塞<sup>[6]</sup>。临床上 OB 诊断非常困难, 经支气管肺穿刺或肺泡灌洗所得肺组织不但非常小, 而且经常不包含慢性肺排斥主要靶组织的细支气管, 因此需要反复活检。有关 OB 研究主要是通过一些动物模型完成的, 尤其 Hertz 等<sup>[7]</sup>发现鼠类气管异位移植后具有 OB 的许多特征, 并证明在研究中适用, 它能在可控制条件下研究免疫性移植植物损伤, 从而有利于 OB 发病机制的观察, 推动其细胞和

分子机制的阐明。国内齐战等<sup>[8]</sup>也已成功建立此动物模型并对其发病机制做了初步探讨。由于此模型与临床上 OB 发生在细支气管有一定区别, 因此称为闭塞性气道疾病(OAD)或纤维性气道闭塞(FAO)。

## 2 真菌代谢产物

**2.1 环孢素 A(CsA)** 在肺移植后 OB 的基础研究和临床应用中比较广泛。Gu 等<sup>[9]</sup>在大鼠 OAD 中使用 CsA 的同时给予外源性 IL-2, 抵消了 CsA 的保护作用。Morris 等<sup>[10]</sup>在动物实验中使用 CsA 治疗 28 天后管腔阻塞 32%, 而对照组为 98%。King 等<sup>[11]</sup>发现 CsA 显著减少同种异体移植植物增生(治疗组 19%; 对照组 90%), 但不能减少炎症和气道上皮细胞损伤, 高剂量[25 mg/(kg·d)]更有效。Reichen-spumer 等<sup>[12]</sup>在异种移植 OAD 中发现, CsA 保护气管上皮, 但不能阻止闭塞发生, 移植后 14 天和 21 天气管周围单核细胞密度和管壁肿胀程度明显减低、没有免疫球蛋白(Ig)沉积, 说明 CsA 影响排斥过程中细胞免疫, 但不影响体液免疫或 OAD, 这可能由于 CsA 主要抑制 T 细胞依赖的免疫反应<sup>[13]</sup>。Bogger 等<sup>[14]</sup>在气管源性上皮细胞培养中发现 CsA 呈剂量依赖地诱导前炎症细胞因子 IL-6 和 IL-8 产生, 调节作用在转录水平, 它在体内的对应浓度可能增强肺移植后下呼吸道炎症。Neuringer 等<sup>[15]</sup>发现虽然 CsA 延迟纤维增生性损害, 但不能消除, 也不能改变同种异体气管上皮细胞增生或凋亡, 认为 CsA 对这个机制来说是难以控制的。齐战等<sup>[8]</sup>在大鼠 OB 动物模型中全程使用 CsA[10 mg/(kg·d)], 发现较对照组明显减少管腔阻塞[(36.6% ± 7.6%): (94.8% ± 3.6%)], 分析认为可能与移植植物淋巴细胞浸润和 IL-2 表达减少有关, 但对 IFN-γ、IL-4、IL-10 表达影响不大。

**2.2 他克莫司(FK506)** 其作用比 CsA 强 10~100 倍。Ross 等<sup>[16]</sup>对 10 例肺移植后 OB 病人用甲基强的松龙冲击反应差, FK506 替换 CsA, 虽然大多数肺功能没有明显改善, 但 FEV<sub>1</sub> 没有进一步下降, IL-2

①本文受河北省自然科学基金资助(C2007001070)

②河北医科大学第四医院呼吸内科, 石家庄 050011

等<sup>[14]</sup>在气管源性上皮细胞培养中发现 FK506 能够上调 IL-8, 但作用比 CsA 明显小。Sarahrudi 等<sup>[17]</sup>对 CsA 无效的 OB 使用 FK506, 6 月内病人 FEV<sub>1.0</sub> 没有明显减少。

**2.3 西罗莫司 又名雷帕霉素 (RPM), Morris 等<sup>[10]</sup>**在动物实验中证实, RPM 预防 OAD 最有效, 28 天后仅阻塞 4%, 延迟治疗 (术后 7 天) 仍然阻止管腔闭塞发生。Reichenspumer 等<sup>[18]</sup>在临床应用中证实 RPM 确实具有防治气道闭塞的潜能, 在异种移植 OAD 中发现, 虽然 RPM 治疗 21 天后呼吸道上皮完全丢失, 但它能够限制管腔阻塞发生, 气管周围 Ig 沉积显著减少<sup>[13]</sup>, 分析原因: ①抑制淋巴细胞增生, 阻断 T、B 细胞非钙依赖性信号通路; ②对大鼠 Ig 沉积的影响可能是通过动员白介素而直接抑制 B 细胞合成 Ig; ③阻止细胞从 G1 期进入 S 期, 可能是减少了 Cdk/Cyclin 复合物激酶活性; ④抑制 PDGF 或 FGF, 减少平滑肌细胞 (SMC) 增生, 这两种生长因子介入了 OAD 和临床上 OB 的发病机制。Everolimus 是 RPM 衍生物 (RAD), Azzola 等<sup>[19]</sup>对肺移植受体支气管肺活检的成纤维细胞体外培养, 发现 RAD 是抗纤维增生最有潜力的药物之一, 临床上达到的浓度有效, 在早期 BO 治疗中有效。但 Cahill<sup>[20]</sup>在临床上发现 RPM 没有影响肺功能下降, 但对于肺力学迅速降低的个别病人, 可引起肺功能稳定或改善。

### 3 抗代谢物类

**3.1 霉酚酸酯 (MMF)** 其是霉酚酸 (MPA) 的酯类前体药, 目前是硫唑嘌呤的首选替代品。Speich 等<sup>[21]</sup>曾遇见 1 例早期 BO 病人, 虽然使用 OKT3 和氨甲蝶呤等, 但仍需高剂量强的松维持肺功能, MMF (3g/d) 替代咪唑嘌呤使强的松剂量减少, 但减到 2g/d 肺功能恶化, 认为它对 BO 有治疗价值。Borger 等<sup>[14]</sup>在体外培养中发现某些浓度的 MMF 上调气管上皮细胞 IL-8, 在体内的相应浓度可能增强肺移植后下呼吸道炎症。Azzola 等<sup>[19]</sup>对肺移植受体成纤维细胞体外培养, 发现 MMF 是抗纤维增生最有潜力的药物之一。

**3.2 来氟米特 (LFM)** 是一类新型免疫调节药, 体内代谢主要产物为 A771726, 后者有药理活性, 在体外可抑制 T、B 细胞及 SMC 增殖。Reichenspumer 等<sup>[18]</sup>在临床应用中发现 LFM 能够防治气道闭塞, 在异种移植 OAD 中发现, LFM 保护呼吸道上皮, 管腔阻塞明显减少, 术后 21 天仅 11% (对照组 42%), 气管周围成纤维细胞密度和管腔阻塞程度明显降低。

作用于细胞周期中 S 期而抑制激活 T、B 细胞增生, 有效抑制供体特异性 IgG 和 IgM 产生, 抑制细胞免疫和体液免疫; ②对呼吸道上皮保护最好, 因为上皮损害和 OAD 相关; ③抑制大鼠血管细胞和小鼠 SMC 增生。体外研究推断它也能抑制气管内肌成纤维细胞/SMC 增生, 减轻阻塞性损害<sup>[13]</sup>。

### 4 激素

Stanford 大学医学院对活动性 OB 使用大剂量激素冲击 (73 例肺移植和心肺移植), 随访表明 OB 病人确切的 1、3、5、10 年生存率为 89%、71%、44%、17%, 没有 OB 者为 86%、77%、63%、56%, 认为早期诊断和及时治疗令人满意, 接近 50% OB 病人术后 5 年仍然生存<sup>[18]</sup>。

**4.1 强的松** 是临床上联合方案的基本成分, 目前应用仍然较多<sup>[16]</sup>。

**4.2 强的松龙** 在临床上应用比较广泛, 也是联合方案中基本成分<sup>[22]</sup>。Borger 等<sup>[14]</sup>对气管源性上皮细胞培养发现低浓度强的松龙 (0.01 和 0.001  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) 增强 IL-6 和 IL-8 分泌, 但浓度  $\geq 0.01 \mu\text{g}/\text{ml}$  明显减少 IL-6 分泌, 认为调节作用在转录水平。

**4.3 甲基强的松龙 (mPRED)** 部分 OB 病人采用高剂量 mPRED 治疗, 肺功能指标稳定或气流受阻进展缓慢<sup>[23]</sup>, 但 Ross 等<sup>[16]</sup>发现有些 OB 冲击治疗反应差, 肺功能继续恶化。Azzola 等<sup>[19]</sup>发现它在体外引起 50% 成纤维细胞增生抑制的浓度是 60 mg/L, 不如 RAD (0.000 6 mg/L) 和 MMF (0.3 mg/L)。

### 5 抗体 (Ab)

**5.1 抗胸腺细胞球蛋白 (ATG)** 它是较早应用的多克隆 Ab, 曾因使实质器官移植物存活时间延长而引起轰动, 是一种非特异性免疫抑制剂。Barlow 等<sup>[24]</sup>将它用于心肺移植/肺移植的诱导治疗, 免于 OB 的确切比率: 1989 ~ 1991 年 25 例病人 1、3、5 年为 84%、51%、45%, 1992 ~ 1997 年 108 例病人 1、3 年为 97%、92%, 优于 OKT3。

**5.2 OKT3** 1981 年首先应用于临床 (小鼠 CD3), 是迄今唯一商用 mAb, Barlow 等<sup>[24]</sup>用它诱导, 1、3、5 年免于 OB 的比率为 77%、61%、36%。但 Speich 等<sup>[21]</sup>报道 1 例早期 OB 病人, 对 OKT3 反应差。

**5.3 抗 HLA Ab** Reinsmoen 等<sup>[25]</sup>认为移植后供体抗原特异性 II 类 Ab 显著增加慢性排斥的危险, 与心肺移植/肺移植 OB 有关。移植前采用不同策略减少抗 HLA Ab 水平, 移植后保持低水平能改善移

**5.4 抗 RANTESAb** RANTES 是 C-C 趋化性细胞因子,在大鼠 FAO 模型纤维性闭塞的演化中发挥作用。使用微量渗透泵,抗 RANTES Ab 被持续灌注到同种异体移植局部,移植体内  $CD4^{+}$  浸润细胞减少,管腔保持开放,它可能是治疗肺移植后 OB 的一个选择<sup>[26]</sup>。

**5.5 抗 LFA-1mAb** 在体外抑制多种 T 细胞依赖性的免疫功能,如 T 细胞活化、溶解靶细胞及内皮细胞粘附。LFA-1 的  $\alpha$  链(CD11a)及  $\beta$  链(CD18)通过酪氨酸(Tyr)激酶磷脂酰肌醇途径介导细胞信号传递,早期阻断 LFA 信号对 LFA-1 和 ICAM-1 的免疫抑制和抗分化效应。Morikawa 等<sup>[27]</sup>发现抗 LFA-1mAb (CD11a)保护移植上皮,预防 OAD 发生,治疗后 42 天仍保持对供体抗原不应答。

**5.6 CTLA4Ig** 阻断 CD28/B7-1 和 CD28/B7-2 相互作用,在 OAD 中阻断协同刺激信号,移植体 TNF- $\alpha$ 、IL-2、IFN- $\gamma$  明显降低,IL-10 表达轻度增加,上皮损伤延迟,阻塞缓解,与 Th1 细胞因子明显抑制有关<sup>[28]</sup>。

**5.7 抗 IL-10Ab** 通过它拮抗内源性 IL-10 使 OAD 更加快速和强烈,持续释放外源性 IL-10 对同种异体移植气管有保护作用,管腔纤维血管化、上皮丢失、淋巴细胞浸润都减少,证明 IL-10 在体内重要的抗炎作用<sup>[29]</sup>。OB 发生依赖于 T 细胞对抗原识别和协同刺激途径,没有协同刺激途径激活,抗原递呈处于应答无力状态,IL-10 直接干扰 Tyr 磷酸化和 CD28 协同刺激激活,因而诱导耐受,分子机制<sup>[29,30]</sup>:①IL-10 受体结合 Jak 家族 Tyr 激酶,后者引起 STAT3 磷酸化,异位进入胞核,在那里有许多 IL-10 应答基因的启动子(包括 CD64、组织金属蛋白酶抑制剂、MCP-1、CCR5、IL-1 受体拮抗剂、TNF-R2、SOC-3),SOC-3 依次抑制其它 STAT 细胞因子途径,包括公认具有免疫功能的 IFN- $\gamma$  (iNOS 启动子);②NF- $\kappa$ B 是潜在的前炎症细胞因子和凋亡转录因子,IL-10 抑制 I $\kappa$ B 分解,阻止 NF- $\kappa$ B 核移位,使其依赖的基因产物修饰减少,是其高效抗炎的机制之一。

**5.8 抗 TNF- $\alpha$ Ab** 在 MHC 完全错配的小鼠 OB 模型中 sTNF- $\alpha$  受体(TNFR:Fc)降低了 TNF- $\alpha$  活性,上皮损伤和管腔阻塞减少,原因是 TNF- $\alpha$  引起呼吸性上皮细胞凋亡或调节其它效应细胞激活<sup>[31]</sup>,这与 Smith 等<sup>[32]</sup>在鼠类 HLA-A2 错配 OAD 模型中研究结果类似。在动物肺纤维化模型中阻断 TNF- $\alpha$ 、TNF- $\beta$ ,能减少疤痕形成<sup>[33,34]</sup>。在小鼠 OAD 模型中,抗-

OAD,说明 TNF 在 OAD 发生早期发挥重要作用,抗 TNFAb 虽然没能阻止抗 HLA-A2 同种异体反应性 T 和 B 细胞激活,但阻止 HLA-A2+ 移植物 OAD 发生,原因是阻止移植实质细胞内原位细胞因子产生<sup>[32]</sup>。

**5.9 抗 IFN- $\gamma$ Ab** 在小鼠 OAD 模型中,抗 IFN- $\gamma$ Ab 治疗的受体 28 天后全部发生 OAD。抗 IFN- $\gamma$ Ab 在体外对同种异基因 T 细胞增生性反应无任何影响,在体内没有阻止 OAD 发生<sup>[32]</sup>。

**5.10 抗 IL-1Ab** 在小鼠 OAD 模型中,抗 IL-1Ab 治疗的受体在 28 天时气管上皮出现变化,60 天时仅有最低程度 OAD,明显延迟 HLA-A2 同种异体移植 OAD 发生,但并没有阻止,说明 IL-1 可能在晚期介入 OAD 的免疫病理学机制,调控一些趋化性细胞因子表达,直接指引淋巴细胞从循环迁移进入炎症和组织损伤部位发挥作用<sup>[35]</sup>。包括 TNF 和 IL-1 在内的早期介质通过血管内皮细胞上调一系列粘附分子,由此动员巨噬细胞和淋巴细胞粘附,中和这些介质可能消除随后 OAD 发生带来的炎症损害<sup>[32]</sup>。

## 6 中药

一些中药具有免疫抑制作用,雷公藤多甙明显抑制小鼠细胞免疫和体液免疫,延长心、肾等移植存活时间,降低骨髓移植中 GVHR 强度。雷公藤内酯醇是最近应用的新型免疫抑制剂,作用机制包括诱导 T 细胞凋亡、阻断成纤维细胞增生/成熟、抑制 TGF- $\beta$  mRNA 产生,PG490-88 是它的水溶性衍生物,动物模型中减轻 OAD,抑制炎症细胞聚集,可能防治肺移植 OB<sup>[36]</sup>。

## 7 其它

**7.1 氯化钆(GdCl<sub>3</sub>)** 动物实验中减少同种异体移植体内巨噬细胞及 PDGF-A、PDGF-B mRNA 表达,OAD 明显减轻说明以受体巨噬细胞为目标预防肺移植 OB 的策略是有潜力的<sup>[37]</sup>。

**7.2 吡非尼酮** 一种解热抗炎药,在小鼠 OAD 模型中,术后 5 天开始应用,至 28 天尚无 OAD 证据,但 10 天开始,28 天全部形成 OAD,说明术后早期应用可使 OAD 延迟发作或消除,可能是预防肺移植 OB 的候选药物<sup>[38]</sup>。

**7.3 维生素 E(VitE)** 具有抗纤维化作用,主要与抗氧化有关,抑制 TGF- $\beta$ 1 和  $\alpha$ 2(I)胶原 mRNA 水平, TGF- $\beta$ 1 通过细胞外基质合成在坏死和炎症后结缔组织愈合和重塑中发挥重要作用。VitE 下调基质成

和进展。Yonan 等<sup>[39]</sup>发现虽然实验组上皮再生较差、轻度单核细胞浸润、明显 OAD, 但粘膜下纤维化明显低于对照, TGF- $\beta$ 1 下调可能在减轻纤维化方面有一定作用。

**7.4 V 型胶原 [Col(V)]** Yasufuku 等<sup>[40]</sup>在肺移植实验中发现, 喂养 col(V) 的大鼠仅出现轻度急性排斥(II 级), TGF- $\beta$  一致上调, 中和 TGF- $\beta$  恢复对供体抗原 DTH 反应; 对照组大鼠形成 OB, TGF- $\beta$  无显著变化, 认为 col(V) 能够诱导大鼠预防 OB, 可能通过系统产生 TGF- $\beta$  调节。同一研究小组 Sumpter 等<sup>[41]</sup>根据以上实验对以往观点“对供体抗原的同种异体免疫反应是调节排斥反应的主要机制”提出质疑, 因为有针对性消除同种异体免疫激活的新型免疫抑制剂并没提高生存率, 认为与供体移植抗原不相关的其它抗原可能介入排斥反应, 高度保守的 Col(V) 可能是排斥反应的靶目标, 移植排斥包括同种异体免疫反应和自体免疫反应。

**7.5 NR58.3.14.3** 是趋化性细胞因子抑制剂, 结构上通过分子间二硫键相互连接, 与单核细胞趋化蛋白(MCP)C 末端保守区域同源, 在体外可抑制人类单核细胞和 Th 细胞 CC 趋化性细胞因子移动。在大鼠 OAD 模型中, 对照组 14 天后显示明显的支气管周围炎症、呼吸性上皮几乎完全丢失、管腔内纤维血管性结缔组织广泛增生, 管腔截面减少( $84 \pm 5$ )%, 而 NR58.3.14.3 治疗组呼吸性上皮明显受到保护、支气管周围炎症很轻, 管腔截面减少仅为( $23 \pm 1$ )%<sup>[42]</sup>。

**7.6 CGP53716** 是 PDGF 受体 Tyr 激酶选择性抑制剂。动物实验已经证实 OB 发生和巨细胞病毒(CMV)感染相关, CGP53716 可预防 CMV 感染大鼠同种异体移植物 OB 发生<sup>[5, 43]</sup>。

## 8 联合用药

根据药物作用机制, 组成联合用药方案既可多环节协同阻断免疫激活全过程, 又能避免各自毒性作用相加, 使每一种药物剂量降至中毒剂量以下。临床上肺移植免疫抑制方案通常由真菌代谢产物、糖皮质激素、抗代谢物三种构成。Theodore 等<sup>[44]</sup>很早就发现 CsA、强的松、硫唑嘌呤联合抑制方法比只用前两种药物更有效。Fattal-German 等<sup>[45]</sup>发现 CsA、氢化泼尼松、硫唑嘌呤治疗 OB 期间, 除了 CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> 亚群在治疗后轻微下降外, 几乎没有影响淋巴细胞相对分布。由于 FK506 可使 I b、II

CsA, 累计生存率显著提高, 但晚期死亡仍主要由于 OB(76%)。

## 9 免疫药物副作用

长期应用免疫抑制剂出现肾毒性、高血压、神经毒性、高血脂、白细胞减少、高血糖、体重增加、骨质疏松症、恶性肿瘤等副作用<sup>[46]</sup>。Cahill 等<sup>[20]</sup>应用 RPM、CI、强的松治疗 OB, 出现贫血(100%)、水肿(50%)、恶性肿瘤(17%)等, 提出免疫抑制药物在建立优化剂量方案和掌握全面副作用之前, 联合治疗应该慎重。

## 10 总结

尽管应用免疫抑制药物, 但 OB 依然是肺移植发病率和死亡率的主要原因, 疗效十分有限<sup>[46]</sup>。为了进一步提高移植存活时间和减少感染、肿瘤等副作用, 需要更有效、更特异性免疫治疗。现在正从两个方面进行研究, 一是开发新的免疫抑制剂和靶向 mAb, 二是通过药物动力学标记物对免疫抑制药物进行监测。多数病人免疫系统可能通过应用免疫抑制药物、Ab 及供者细胞等综合措施, 表现为特异性低应答, 并减少非特异性免疫抑制剂的需要, 从而为临床提供一个可接受、更现实的诱导完全耐受的方法。

## 11 参考文献

- 1 Hosenpud J D, Bennet L E, Keck B M *et al*. The registry of the international society for heart and lung transplantation: eighteenth official report-2001[ J]. J Heart Lung Transplant, 2001; 20(8): 805-815.
- 2 Valentine V G, Robbins R C, Beny G J *et al*. Actuarial survival of heart-lung and bilateral sequential lung transplant recipients with obliterative bronchiolitis[ J]. J Heart Lung Transplant, 1996; 15(4): 371-383.
- 3 Sundaresan S, Trulock E P, Mohanakumar T *et al*. Prevalence and outcome of bronchiolitis obliterans after lung transplantation[ J]. Ann Thorac Surg, 1995; 60(5): 1341-1347.
- 4 Reichenspumper H, Giris R E, Robbins R C. Obliterative bronchiolitis after lung and heart lung transplantation[ J]. Ann Thorac Surg, 1995; 60(6): 1845-1853.
- 5 Husain S, Singh N. Bronchiolitis obliterans and lung transplantation: evidence for an infectious etiology[ J]. Semin Respir Infect, 2002; 17(4): 310-314.
- 6 Boehler A, Chamberlain D, Kesten S *et al*. Lymphocytic airway infiltration as a precursor to fibrous obliteration in a rat model of bronchiolitis obliterans[ J]. Transpl, 1997; 64(2): 311-317.
- 7 Hertz M I, Jessurun J, King M B *et al*. Reproduction of the obliterative bronchiolitis lesion after heterotopic transplantation of mouse airways[ J]. Am J Pathol, 1993; 142(6): 1945-1951.
- 8 齐 战, 杨大运, 王 瑞 *et al*. 同种异体大鼠气管腹腔移植后闭塞性细支气管炎发生机制探讨[ J]. 中华外科杂志, 2007; 45(4): 262-266.

- Thorac Cardiovasc Surg, 2000; 6(4): 224-231.
- 10 Morris R E, Huang X, Gregory C R *et al*. Studies in experimental models of chronic rejection; use of rapamycin (sirolimus) and isoxazole derivatives (leflunomide and its analogue) for the suppression of graft vascular disease and obliterative bronchiolitis[ J ]. Transpl Proc, 1995; 27(3): 2068-2069.
  - 11 King M B, Jessurun J, Savik S K *et al*. Cyclosporine reduces development of obliterative bronchiolitis in a murine heterotopic airway model[ J ]. Transpl, 1997; 63(4): 528-532.
  - 12 Reichenspumer H, Soni V, Nitschke M *et al*. Obliterative airway disease after heterotopic tracheal xenotransplantation; pathogenesis and prevention using new immunosuppressive agents[ J ]. Transpl, 1997; 64(3): 373-383.
  - 13 Koskinen P K, Kallio E A, Krebs R *et al*. A dose-dependent inhibitory effect of cyclosporine A on obliterative bronchiolitis of rat tracheal allografts[ J ]. Am J Resp Crit Care Med, 1997; 155(1): 303-312.
  - 14 Boger P, Kauffman H F, Timmerman J A *et al*. Cyclosporine, FK506, mycophenolate mofetil, and prednisolone differentially modulate cytokine gene expression in human airway-derived epithelial cells[ J ]. Transpl, 2000; 69(7): 1408-1413.
  - 15 Neuringer I P, Aris R M, Bums K A *et al*. Epithelial kinetics in mouse heterotopic tracheal allografts[ J ]. Am J Transpl, 2002; 2(5): 410-419.
  - 16 Ross D J, Lewis M I, Kramer M *et al*. FK 506 'rescue' immunosuppression for obliterative bronchiolitis after lung transplantation[ J ]. Chest, 1997; 112(5): 1175-1179.
  - 17 Sarahrudi K, Carretta A, Wisser W *et al*. The value of switching from cyclosporine to tacrolimus in the treatment of refractory acute rejection and obliterative bronchiolitis after lung transplantation[ J ]. Transpl Int, 2002; 15(1): 24-28.
  - 18 Reichenspumer H, Girgis R E, Robbins R C *et al*. Stanford experience with obliterative bronchiolitis after lung and heart-lung transplantation [ J ]. Ann Thorac Surg, 1996; 62(5): 1467-1473.
  - 19 Azzola A, Havyrk A, Chhajed P *et al*. Everolimus and mycophenolate mofetil are potent inhibitors of fibroblast proliferation after lung transplantation[ J ]. Transpl, 2004; 77(2): 275-280.
  - 20 Cahill B C, Somerville K T, Crompton J A *et al*. Early experience with sirolimus in lung transplant recipients with chronic allograft rejection [ J ]. J Heart Lung Transpl, 2003; 22(2): 169-176.
  - 21 Speich R, Boehler A, Thumheer R *et al*. Salvage therapy with mycophenolate mofetil for lung transplant bronchiolitis obliterans; importance of dosage[ J ]. Transpl, 1997; 64(3): 533-535.
  - 22 Reichart B, Gulbins H, Meiser B M *et al*. Improved results after heart-lung transplantation; a 17-year experience[ J ]. Transpl, 2003; 75(1): 127-132.
  - 23 Reinsmoen N L, Bolman R M, Savik K *et al*. Are multiple immunopathogenetic events occurring during the development of obliterative bronchiolitis and acute rejection[ J ]. Transpl, 1993; 55(5): 1040-1044.
  - 24 Barlow C W, Moon M R, Green G R *et al*. Rabbit antithymocyte globulin versus OKT3 induction therapy after heart-lung and lung transplantation; effect on survival, rejection, infection, and obliterative bronchiolitis[ J ]. Transpl Int, 2001; 14(4): 234-239.
  - 25 Reinsmoen N L, Nelson K, Zeevi A. Anti-HLA antibody analysis and crossmatching in heart and lung transplantation[ J ]. Transpl Immunol, 2004; 13(1): 63-71.
  - 26 Suga M, Maclean A A, Keshavjee S *et al*. RANTES plays an important role in the evolution of allograft transplant-induced fibrous airway obliteration[ J ]. Am J Respir Crit Care Med, 2000; 162(5): 1940-1948.
  - 27 Morikawa M, Brazelton T R, Berry G J *et al*. Prolonged inhibition of obliterative airway disease in murine tracheal allografts by brief treatment with anti-leukocyte function-associated antigen-1 (CD11a) monoclonal antibody[ J ]. Transpl, 2001; 71(11): 1616-1621.
  - 28 Tikkanen J M, Lemstrom K B, Koskinen P K. Blockade of CD28/ B7-2 costimulation inhibits experimental obliterative bronchiolitis in rat tracheal allografts; suppression of helper T cell type1-dominated immune response[ J ]. Am J Respir Crit Care Med, 2002; 165(5): 724-729.
  - 29 Naidu B, Krishnadasan B, Whyte R I *et al*. Regulatory role of IL-10 in experimental obliterative bronchiolitis in rats[ J ]. Exp Mol Pathol, 2002; 73(3): 164-170.
  - 30 Akdis C A, Blaser K. Mechanisms of interleukin-10-mediated immune suppression[ J ]. Immunology, 2001; 103(2): 131-136.
  - 31 Aris R M, Walsh S, Chalemskulrat W *et al*. Growth factor upregulation during obliterative bronchiolitis in the mouse model[ J ]. Am J Respir Crit Care Med, 2002; 166(3): 417-422.
  - 32 Smith C R, Jaramillo A, Lu K C *et al*. Prevention of obliterative airway disease in HLA-A2-transgenic tracheal allografts by neutralization of tumor necrosis factor(TNF)[ J ]. Transpl, 2001; 72(9): 1512-1518.
  - 33 Piguet P F, Collart M A, Grau G E *et al*. Requirement for tumor necrosis factor for the development of silica-induced pulmonary fibrosis[ J ]. Nature, 1990; 344(6263): 245-247.
  - 34 Denis M. Neutralization of transforming growth factor-beta1 in a mouse model of immune-induced lung fibrosis[ J ]. Immunology, 1994; 82(4): 584-590.
  - 35 Devries M E, Ran L, Kelvin D J. On the edge; the physiological and pathophysiological role of chemokine during inflammation and immunological responses[ J ]. Semin Immunol, 1999; 11(2): 95-104.
  - 36 Leonard C T, Soccal P M, Berry G J *et al*. PG490-88, a derivative of triptolide, attenuates obliterative airway disease in a mouse heterotopic tracheal allograft model[ J ]. J Heart Lung Transpl, 2002; 21(12): 1314-1318.
  - 37 Oyaizu T, Okada Y, Shoji W *et al*. Reduction of recipient macrophages by gadolinium chloride prevents development of obliterative airway disease in a rat model of heterotopic tracheal transplantation[ J ]. Transpl, 2003; 76(8): 1214-1220.
  - 38 McKane B W, Fernandez F, Narayanan K *et al*. Pirfenidone inhibits obliterative airway disease in a murine heterotopic tracheal transplant model[ J ]. Transpl, 2004; 77(5): 664-669.
  - 39 Yonan N A, Bishop P, El-Gamel A *et al*. Tracheal allograft transplantation in rats; the role of immunosuppressive agents in development of obliterative airway disease[ J ]. Transpl Proc, 1998; 30(5): 2207-2209.
  - 40 Yasufuku K, Heidler K M, Woods K A *et al*. Prevention of bronchiolitis obliterans in rat lung allografts by type V collagen-induced oral tolerance [ J ]. Transpl, 2002; 73(4): 500-505.
  - 41 Sumpter T L, Wilkes D S. Role of autoimmunity in organ allograft rejection; a focus on immunity to type V collagen in the pathogenesis of lung transplant rejection[ J ]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2004; 286(6): L1129-L1139.
  - 42 Naidu B V, Farivar A S, Krishnadasan B *et al*. Broad-spectrum chemokine inhibition ameliorates experimental obliterative bronchiolitis[ J ]. Ann Thorac Surg, 2003; 75(4): 1118-1122.
  - 43 Tikkanen J M, Krebs R, Bruggeman C *et al*. Platelet-derived growth factor regulates cytomegalovirus infection-enhanced obliterative bronchiolitis in rat tracheal allografts[ J ]. Transpl, 2004; 77(5): 655-658.
  - 44 Theodore J, Stames V A, Lewiston N J. Obliterative bronchiolitis[ J ]. Clin Chest Med, 1990; 11(2): 309-321.
  - 45 Fattal-Geman M, Cerrina J, Le Roy Ladurie F *et al*. Phenotype profile of blood lymphocytes in bronchiolitis obliterans after lung transplantation [ J ]. Ann Pharm Fr, 1993; 51(3): 125-134.
  - 46 Chhajed P N, Tamm M, Malouf M A *et al*. Lung transplantation; management and complications[ J ]. Indian J Chest Dis Allied Sci, 2002; 44(1): 31-43.

[ 收稿 2007-12-26  
(编辑 许四平)