

# 肺移植相关阻塞性细支气管炎的研究进展

陈明端

**【摘要】** 肺移植相关阻塞性细支气管炎 (OB) 已成为肺移植患者死亡的主要原因, OB 具有临床表现不典型、发病机制不明确、诊断方法不灵敏、治疗效果不确切等特点, 导致 OB 患者的预后差、病死率高。本研究旨在分析 OB 的研究进展, 以期为疾病治疗提供资料参考。

**【关键词】** 阻塞性细支气管炎; 肺移植; 诊断; 治疗; 综述

**【DOI】** 10. 15887/j. cnki. 13-1389/r. 2017. 30. 088

肺移植是终末期肺疾病的有效治疗方法。随着医疗技术的发展, 肺移植后 1 年生存率已从 70% 升至 80%<sup>[1]</sup>, 但长期生存却受到肺移植相关阻塞性细支气管炎 (OB) 的威胁。在多数肺功能下降患者中, OB 呈逐渐发展趋势, 对加强免疫抑制治疗反应差, 并最终导致呼吸衰竭和死亡。

## 1 概述

**1.1 定义** 1984 年, 斯坦福大学最先描述了一例接受心肺移植的患者出现第 1 秒用力呼气容积 (FEV<sub>1</sub>) 下降和 OB 的组织学特征<sup>[2]</sup>。这些特征包括黏膜下嗜酸性纤维瘢痕组织增生导致终末细支气管管腔闭塞, 并可能伴黏膜下炎症性单核细胞浸润 (巨噬细胞和淋巴细胞)。阻塞性细支气管炎综合征 (BOS) 是指术后 3 周和 6 周分别测得最高的 FEV<sub>1</sub> 下降超过 20%。FEV<sub>1</sub> 下降必须出现在手术 1 个月后, 且无法用其他原因解释, 例如感染、急性排斥、支气管吻合口并发症等。

**1.2 发病率** OB-BOS 总发生率在 34%~65% 之间, 5 年未发生的可能性为 15%~37%。表明 OB-BOS 影响了多数肺移植患者。多数学者认为, 从肺移植术到 OB-BOS 发病的中位时间为 16~20 个月<sup>[1-3]</sup>。

**1.3 症状** 多数 OB-BOS 患者早期是一个无症状但可导致肺功能潜在性下降的过程, 而疾病后期常出现咳嗽加剧、咳痰增多。OB-BOS 是手术 3 个月后发生移植肺感染的主要危险因素。随着疾病的进展, 病原性细菌和真菌出现永久性气道定植。肺去神经化、气道瘢痕、免疫抑制环境导致支气管扩张、气道黏膜纤毛清除功能受损, 均很好地解释了这种呼吸道感染的易感性。

**1.4 疾病进展和生存** OB-BOS 是一个异质性状态, 其发生时间和发展速度是高度易变的。疾病的发展可分为 3 种类型, 第 1 类表现为 FEV<sub>1</sub> 迅速下降, 并在诊断后 1 年内导致呼吸衰竭和死亡; 第 2 类表现为随着时间推移, FEV<sub>1</sub> 隐匿、缓慢、进行性下降; 第 3 类不常见, 表现为 FEV<sub>1</sub> 最初迅速下降, 然后进入较长时间的稳定期, 而多数患者最终出现肺功能恶化。

OB-BOS 相关疾病总病死率在 25%~53% 之间, 诊断后 5 年生存率波动于 26%~43%<sup>[4]</sup>。肺移植术后 5 年, OB-BOS 患者生存率较非 OB-BOS 患者降低 20%~40%, 且随着术后随访时间延长, 差异扩大<sup>[4]</sup>。

**1.5 发病机制和危险因素** 研究表明, OB 是由针对上皮细胞和内皮细胞的免疫损伤介导, 术后第 6~12 月内 3 次及以上的排斥反应会增加 OB-BOS 发生风险 3~4 倍<sup>[5]</sup>。此外, 多数非急性血管排斥反应和感染患者, 淋巴细胞性支气管炎及毛细支气管炎早于 OB-BOS 出现<sup>[6]</sup>。

非免疫性炎症性疾病, 如病毒感染和缺血性损伤也可能引起 OB。目前公认的是通过上调上皮细胞、内皮细胞白细胞抗原的表达和降低环孢素和他克莫司的免疫抑制作用, 巨细胞病毒可促进急性排斥反应。其他病毒、细菌、真菌、非典型型呼吸道病原体<sup>[7]</sup>所致感染在 OB-BOS 进展中并未发挥重要作用。缺血时间与缺血再灌注损伤与 OB-BOS 无关。

无论这些因素发挥什么作用, 抗原依赖性因素 (持续的供体和受体反应) 和抗原非依赖性 (如缺血和感染) 均可能损伤支气管, 启动炎症级联反应, 导致 OB-BOS。Th1 型细胞因子、促炎性细胞因子和趋化因子被认为在早期过程起重要作用, 随后, 平滑肌和间充质生长因子发挥关键作用, 刺激细胞外基质沉积和血管生成, 最终导致气道管腔内纤维增生、闭塞<sup>[8-9]</sup>。

## 2 诊断

**2.1 组织学** 纤维支气管镜活检 (TBB) 检测 OB 的敏感度相对较低, 波动于 15%~40%<sup>[1]</sup>。这可能由于 (1) TBB 无法完全检测出细支气管组织, 特别是气道纤维化和瘢痕; (2) OB 在肺内斑片样分布。但该技术的敏感度随着组织标本的数目、检查次数, 支气管镜检查者和病理学家的经验而提高。

**2.2 肺功能** 虽然 BOS 分类<sup>[3,10]</sup>已被证实有利于不同肺移植术患者的疾病分类, 但研究表明, FEV<sub>1</sub> 不是早期检测 OB 的最佳方法。Patterson 等<sup>[10]</sup>对 22 例 OB 患者进行研究, 16 例患者在 FEV<sub>1</sub> 减少 20% (BOS 阶段) 前即出现呼气中期流速 (FEF<sub>25-75</sub>) 减少, 其中位时间间隔为 112 d, 且我们发现, 通气分布指标甚至比 FEF<sub>25-75</sub> 更敏感。

**2.3 影像学** X 线检查基本正常或仅显示轻度非特异性改变。而高分辨率计算机断层扫描可显示 OB-BOS 相关异常, 包括支气管扩张、吸气相斑片影、呼气相空泡征等, 后者的出现对于诊断 OB-BOS 具有较高的敏感性和特异性。

**2.4 支气管肺泡灌洗** 中性粒细胞可出现在 OB 患者的支气管肺泡灌洗液中, 并与白介素 8 高度相关。

**2.5 呼出气一氧化氮 (NO)** 作为气道炎症的非特异性标

志物,呼出气 NO 在 BOS 患者中增多。

综上所述,唯有组织学检查可明确诊断 OB,而只有排除了其他原因引起的肺移植术后肺功能障碍(如急性排斥反应和感染),肺功能改变、支气管肺泡灌洗液、高分辨率 CT 扫描(HRCT)、呼出气 NO 才能诊断 OB。

### 3 治 疗

OB-BOS 的治疗常是无效。当被诊断为 OB-BOS 时,甲基泼尼松冲击治疗或细胞毒性治疗用于攻击细支气管炎的活性成分。其他治疗策略包括添加甲氨蝶呤的标准三联免疫抑制治疗、体外光化学疗法、全淋巴结照射和吸入环孢素。部分研究证实,以上方法在短期内能稳定肺功能或减少 FEV<sub>1</sub> 的下降,但很少能完全阻止疾病的进展,再次移植是晚期 OB-BOS 移植患者的最后治疗手段。

OB-BOS 是提高肺移植术后长期生存率的主要障碍,因此应尽一切努力发现处于潜伏期、尚可稳定的 OB-BOS。可通过联合应用监测性 TBB、支气管肺泡灌洗液、肺功能的测定、呼出气一氧化氮、HRCT 来实现。

### 参考文献

- [1] Trulock EP. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty - fourth official adult lung and heart - lung transplantation report - 2007 [J]. J Heart Lung Transplant, 2007, 26 ( 8 ): 782 - 795.
- [2] Burke CM, Theodore J, Dawkins KD, et al. Post - transplant obliterative bronchiolitis and other late lung sequelae in human heart - lung transplantation [J]. Chest, 1984, 86 ( 6 ): 824.
- [3] Nathan SD, Barnett SD, Wohlrab J, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome: utility of the new guidelines in single lung transplant recipients [J]. Journal of Heart & Lung Transplantation, 2003, 22 ( 4 ): 427 - 432.
- [4] Reichenspurner H, Girgis RE, Robbins RC, et al. Stanford experience with obliterative bronchiolitis after lung and heart - lung transplan-

tation [J]. Annals of Thoracic Surgery, 1996, 62 ( 5 ): 1472 - 1473.

- [5] Heng D, Sharples LD, McNeil K, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome: incidence, natural history, prognosis, and risk factors [J]. Journal of Heart & Lung Transplantation the Official Publication of the International Society for Heart Transplantation, 1998, 17 ( 12 ): 1255.
- [6] Girgis RE, Tu I, Berry GJ, et al. Risk factors for the development of obliterative bronchiolitis after lung transplantation. [J]. Journal of Heart & Lung Transplantation the Official Publication of the International Society for Heart Transplantation, 1996, 15 ( 12 ): 1200 - 1208.
- [7] Ross DJ, Waters PF, Levine M, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine immunosuppressive regimens after lung transplantation: preliminary experience [J]. Journal of Heart & Lung Transplantation the Official Publication of the International Society for Heart Transplantation, 1998, 17 ( 8 ): 768 - 774.
- [8] Halloran PF, Homik J, Goes N, et al. The " injury response ": a concept linking nonspecific injury, acute rejection, and long - term transplant outcomes [J]. Transplantation Proceedings, 1997, 29 ( 1 - 2 ): 79 - 81.
- [9] Nathan SD, Ross DJ, Belman MJ, et al. Bronchiolitis obliterans in single - lung transplant recipients [J]. Chest, 1995, 107 ( 4 ): 967.
- [10] Patterson GM, Wilson S, Whang JL, et al. Physiologic definitions of obliterative bronchiolitis in heart - lung and double lung transplantation: a comparison of the forced expiratory flow between 25% and 75% of the forced vital capacity and forced expiratory volume in one second [J]. J Heart Lung Transplant, 1996, 15 ( 2 ): 175 - 181.

( 收稿日期: 2017 - 07 - 16 本文编辑: 董少丽)

• 读者 • 作者 • 编者 •

## 房性心动过速和心房扑动的药物治疗抉择

### 1 房性心动过速(房速)的药物治疗

1.1 局灶性房速 I 类推荐:血流动力学稳定的房速患者,可静脉注射  $\beta$  受体阻滞剂、地尔硫卓或维拉帕米。II a 类推荐:有症状的局灶性房速患者,推荐长期口服  $\beta$  受体阻滞剂、地尔硫卓或维拉帕米;无结构性心脏病或缺血性心脏病的局灶性房速患者,推荐长期使用氟卡尼或普罗帕酮。II b 类推荐:有症状的局灶性房速患者口服索他洛尔或胺碘酮作为长期治疗方案。

1.2 多源性房速 多源性房速患者急诊治疗时,推荐静脉注射美托洛尔或维拉帕米。但严重的基础肺疾病患者应避免使用  $\beta$  受体阻滞剂,尤其是支气管痉挛患者。此外,急性失代偿性心力衰竭和/或血流动力学不稳定者,均应避免使用  $\beta$  受体阻滞剂和维拉帕米。反复发作的症状性多源性房速患者推荐长期口服维拉帕米、地尔硫卓或美托洛尔,但使用过程中需注意各药物间的禁忌证,以获得最大效益/风险比。

### 2 心房扑动(房扑)的药物治疗

房扑患者急诊药物复律首选口服多非力特或静脉注射伊布利特,血流动力学稳定患者急诊时控制心率首选静脉或口服  $\beta$  受体阻滞剂、地尔硫卓或维拉帕米。当房扑患者合并心力衰竭, $\beta$  受体阻滞剂存在禁忌证或无效时,急诊控制心室率可选择静脉注射胺碘酮(II a)。

(摘自“医脉通”)