

肺移植术后闭塞性细支气管炎的病理机制 研究现状和治疗对策*

李超逸, 王思桦, 王建军[△]

华中科技大学同济医学院附属协和医院胸外科, 武汉 430022

关键词: 肺移植; 闭塞性细支气管炎; 治疗策略

中图分类号: R665 DOI: 10.3870/j.issn.1672-0741.2016.04.027

肺移植作为终末期肺病最为有效的治疗方式, 其长期生存率较低, 据国际心肺移植学会(the international society of heart and lung transplantation, ISHLT)统计, 1994 年 1 月至 2005 年 6 月肺移植患者的生存率: 3 个月 87%、1 年 78%、3 年 62%、5 年 50%、10 年 26%^[1]。闭塞性细支气管炎综合征(bronchiolitis obliterans syndrome, BOS)发生在超过 50% 的肺移植术后生存 5 年以上的患者中, 是最常见的慢性肺移植失功能(chronic lung allograft dysfunction, CLAD)的非感染形式, 也是肺移植术后 1 年内死亡的首要原因, 占 40%^[2-4]。

1 发病机制

目前为止, 我们仍未了解闭塞性细支气管炎(obstructive bronchiolitis, OB)全部表现的发病机制。在 OB 的终末阶段, 呼吸道上皮的损伤使炎症浸润和细胞因子异常表达, 进而导致上皮细胞的剥落及基底祖细胞的减少。其中可能发生上皮-间质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT), 导致纤维母细胞过度累积和纤维增生^[5]。目前认为 OB 主要通过纤维化途径、淋巴细胞途径及抗体介导途径等机制致病。

1.1 纤维化途径

已有研究在小鼠模型中证实, 暴露于二乙酰可导致终末细支气管上皮细胞损伤、支气管周围淋巴细胞浸润及纤维组织细胞病变, 这与 OB 的病理表现相符^[6]。Morgan 等^[7]报道, 在大鼠模型中, 暴露于 2,3-戊二酮也与气道上皮毒性及 OB 病理改变有关, 对发生纤维化的气道进行分析, 显示 TGF- β 及

纤维化相关的下游基因表达显著上调。在气道机械损伤的体外模型中, TGF- β 被证实是剂量依赖性起效并可增强纤维化的下游调节剂^[8]。人体肺上皮细胞损伤的实验室模型研究表明, TNF- α 和 TGF- β 的共同作用可显著增强 EMT 的过程^[9]。从肺移植患者获得的主支气管上皮细胞中, 共培养假单胞菌及活化的单核细胞和主支气管上皮细胞, 可得到显著升高的 TGF- β_1 , 进而驱动 EMT 的过程^[10]。以上结果表明, 多种细胞因子及细胞转化过程可能上调与 OB 相关的纤维化途径。

1.2 淋巴细胞途径

研究证实在不匹配的气管移植的小鼠模型中 CD4⁺ 和 CD8⁺ 细胞都对阻塞性气道疾病的病理发展起作用^[11]。类似的, 在某完全不匹配的小鼠肺移植的模型中, 移植后的短时间内可在气道移植植物中检测出同种特异性的 CD8⁺ T 细胞, 且一旦阻塞性气道疾病进展, 又可以在移植植物中检测到类似的 CD8⁺ 效应细胞聚集, 证实抗体介导的 CD8⁺ 细胞的消耗可减少腔内闭塞和纤维化的发生^[12]。Wu 等^[13]证实了上调 IL-17A 和 Th17 细胞的水平与 BOS 的进展相关联。在小鼠的肺移植模型中, 消耗 CD4⁺ T 细胞会显著减少 IL-17A⁺ 淋巴细胞频率, 这被认为是小鼠机体对急性排斥反应和 BOS 的保护反应。

以上显示了不同种 T 淋巴细胞之间的平衡取决于彼此相对活性。其他的 T 淋巴细胞亚群也有类似的情况。此外, 有些学者认为调节性 T 细胞有助于维持免疫的动态平衡^[14]。在一小部分研究中, 肺移植患者血液中调节性 T 细胞特异性标志物与移植术后肺功能恢复相关^[15]。

1.3 抗体介导途径

抗体和淋巴细胞介导的免疫应答是损伤和纤维化途径活化(包括 EMT)的起始环节。在一些综述

* 国家自然科学基金资助项目(Na 81401323)

李超逸, 男, 1990 年生, 博士研究生, E-mail: 395174516@qq.com

[△] 通讯作者, Corresponding author, E-mail: wangjianjununion@126.com

中,HLA 位点错配及供体特异性抗 HLA 抗体(donor-specific anti-HLA antibodies,DSA)被视作肺移植后 BOS 进展的显著独立预测因素^[16]。在 21 例肺移植后移植物抗体介导的急性排斥反应的临床及组织学的研究中,每例患者检测出 DSA,同时经支气管活检可见内皮沉积补体降解产物 C4d^[17]。在肺组织中,此过程与胶原蛋白 V 和微管蛋白 α 1 有关^[18]。免疫应答中产生的抗上皮细胞抗体与 BOS 的进展相关。结果表明 DSA 的产生先于这些抗上皮细胞抗体,并且增加了移植后发生 BOS 的风险^[19-20]。

2 治疗策略

由于肺移植术后发生 OB 涉及复杂的病理过程,目前仍无统一的治疗方法。临床上常用的经验性治疗的方法包括免疫抑制治疗、替代性药物治疗、非药物性治疗及特殊类型 OB 的治疗。

2.1 免疫抑制治疗

美国器官共享网络(United Network for Organ Sharing Database)研究报道,诱导免疫抑制可改善肾脏、肝脏、肺移植术后患者预后^[21]。

2014 年国际心肺移植学会及欧洲呼吸学会提出此项共识:BOS 的管理方案中,免疫抑制治疗(每日静滴甲泼尼龙 1000 mg,连续 3 d)可作为抗排斥反应、微小急性排斥反应的首选治疗方式。虽然已知 BOS 与排斥反应相关,但加大使用类固醇可以减小此反应的证据不足。此治疗方案短期副反应可能会增加,但可减少威胁生命的移植物排斥反应的发生率,这对于患者是可以接受的。

2.2 替代性药物治疗

某些回顾性研究报道,在支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid,BALF)中检出大量中性粒细胞的患者中,使用大环内酯类抗生素可明显改善 FEV1 指标^[22-23]。另一项研究显示,在 BOS 的患者特别是处于疾病初期的患者中使用阿奇霉素可显著提高患者的生存率^[24]。某项双盲、随机对照的关于阿奇霉素用于预防 BOS 的研究中,每周使用 3 次 250 mg 阿奇霉素可提高 FEV1 及减少气道中性粒细胞数量,从而显著延长 BOS 的无病生存期^[25]。在一项使用孟鲁司特治疗 BOS 的试验研究中,一旦患者确诊即给予孟鲁司特治疗的实验组相比于对照组,明显减少了肺功能下降的发生率^[26]。有学者报道,通过免疫组化检测,吡非尼酮可降低血中 TGF- β 水平及局部 TGF- β 的表达^[27]。

2.3 非药物治疗

体外光照疗法(extracorporeal photophoresis,ECP)是将患者体内白细胞富集的白膜层分离开,再抽取部分血液,并加入 8-甲氧基补骨脂(8-methoxypsoralen)中,置于紫外线下暴露。这使 DNA、细胞表面分子及已暴露的白细胞细胞质结合,进而导致白细胞功能障碍。在肺移植后 BOS 的患者中,此治疗方法可防止肺功能降低,且对不同类型的移植物失功能有不同的疗效^[28-29],但相关细节仍需进一步证实。

在细胞毒性化疗被广泛使用前,全淋巴照射(total lymphoid irradiation,TLI)的治疗方法被用于霍奇金淋巴瘤。在一项包含 37 名 BOS 患者的研究中,使用 TLI 被证实可明显改善 FEV1 指标且具有良好耐受性^[30]。

再移植是一种复杂、有争议、预后较差且手术风险较大的治疗方式。近年来再移植的预后逐年好转。2001~2006 年间的 205 名接受再移植手术的患者,其死亡率显著低于 1990~2000 年间的患者。然而,当今再移植手术的死亡率仍显著高于首次移植手术^[31]。

2.4 特殊类型 OB 的治疗

人干细胞移植(human stem cell transplant,HSCT)已在血液系统疾病中广泛应用,包括血液系统恶性肿瘤、再生障碍性贫血及某些罕见的免疫缺陷疾病。2%~4%的 HSCT 的患者会出现 BOS,这使得患者 5 年生存率降低约 10%^[32]。美国骨髓移植学会及英国骨髓移植学会建议将皮质类固醇列为慢性移植物抗宿主病(chronic graft-versus-host disease,cGVHD)的一线用药,使用剂量为每天 1 mg/kg 或与钙调磷酸酶抑制剂联用^[33]。其他治疗方法包括使用吸入型激素布地奈德/福莫特罗联用、TNF- α 抑制剂依那西普及酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼等。

以上总结了肺移植术后 OB 的主要治疗对策。对于免疫抑制治疗,目前无证据证实高剂量的皮质类固醇在长程治疗中有效^[34]。阿奇霉素的最佳使用时机并未确定,仍需进一步探讨。针对准备行肺再移植的患者,需要对患者可能影响预后的个体差异性进行综合分析。研究证实对于行 HSCT 的患者,年龄小于 20 岁、术前 FEV1 指标异常、术后 100 d 内呼吸道感染及供体 ABO 血型不匹配均对 BOS 的进展有影响^[35]。临床工作中,需对以上患者谨慎处理。

总之,肺移植术后 OB 涉及复杂的免疫及非免

疫过程。对于此疾病产生气道上皮功能障碍的病理机制,我们目前所知甚少。我们有必要进一步研究相关机制,寻找如何防止上皮细胞功能障碍,预防及改善患者预后的最佳治疗策略。

参 考 文 献

- [1] Taylor D O, Edwards L B, Boucek M M, et al. Registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-fourth official adult heart transplant report-2007 [J]. J Heart Lung Transplant, 2007, 26(8): 769-781.
- [2] Weigt S S, DerHovannessian A, Wallace W D, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome: the Achilles' heel of lung transplantation[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2013, 34(3): 336-351.
- [3] Yusem R D, Edwards L B, Kucheryavaya A Y, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: thirty-first adult lung and heart-lung transplant report-2014; focus theme: retransplantation [J]. J Heart Lung Transplant, 2014, 33(10): 1009-1024.
- [4] Meyer K C, Raghu G, Verleden G M, et al. An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome[J]. Eur Respir J, 2014, 44(6): 1479-1503.
- [5] Pain M, Bermudez O, Lacoste P, et al. Tissue remodelling in chronic bronchial diseases: from the epithelial to mesenchymal phenotype[J]. Eur Respir Rev, 2014, 23(131): 118-130.
- [6] Morgan D L, Flake G P, Kirby P J, et al. Respiratory toxicity of diacetyl in C57BL/6 mice[J]. Toxicol Sci, 2008, 103(1): 169-180.
- [7] Morgan D L, Merrick B A, Gerrish K E, et al. Gene expression in obliterative bronchiolitis-like lesions in 2,3-pentanedione-exposed rats[J]. PLoS One, 2015, 10(2): e0118459.
- [8] Thompson H G R, Mih J D, Krasieva T B, et al. Epithelial-derived TGF- β 2 modulates basal and wound-healing subepithelial matrix homeostasis[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2006, 291(6): L1277-L1285.
- [9] Borthwick L A, McIlroy E I, Gorowiec M R, et al. Inflammation and epithelial to mesenchymal transition in lung transplant recipients: role in dysregulated epithelial wound repair [J]. Am J Transplant, 2010, 10(3): 498-509.
- [10] Borthwick L A, Sunny S S, Oliphant V, et al. Pseudomonas aeruginosa accentuates epithelial-to-mesenchymal transition in the airway[J]. Eur Respir J, 2011, 37(5): 1237-1247.
- [11] Higuchi T, Jaramillo A, Kaleem Z, et al. Different kinetics of obliterative airway disease development induced by CD4⁺ and CD8⁺ T cells in murine heterotopic tracheal allografts[J]. Transplantation, 2002, 74(6): 646-651.
- [12] West E E, Lavoie T L, Orens J B, et al. Pluripotent allospecific CD8⁺ effector T cells traffic to lung in murine obliterative airway disease[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2006, 34(1): 108-118.
- [13] Wu Q, Gupta P K, Suzuki H, et al. CD4 T cells but not Th17 cells are required for mouse lung transplant obliterative bronchiolitis[J]. Am J Transplant, 2015, 15(7): 1793-1804.
- [14] Nakagiri T, Warneke G, Avsar M, et al. Lung function early after lung transplantation is correlated with the frequency of regulatory T cells[J]. Surg Today, 2012, 42(3): 250-258.
- [15] Neujahr D C, Larsen C P. Regulatory T cells in lung transplantation—an emerging concept[J]. Semi Immunopathol, 2011, 33(2): 117-127.
- [16] Finlen Copeland C A, Snyder L D, Zaas D W, et al. Survival after bronchiolitis obliterans syndrome among bilateral lung transplant recipients[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 182(6): 784-789.
- [17] Witt C A, Gaut J P, Yusem R D, et al. Acute antibody-mediated rejection after lung transplantation [J]. J Heart Lung Transplant, 2013, 32(10): 1034-1040.

- [18] Goers T A, Ramachandran S, Aloush A, et al. De novo production of K- α 1 tubulin-specific antibodies: role in chronic lung allograft rejection [J]. J Immunol, 2008, 180(7): 4487-4494.
- [19] Saini D, Weber J, Ramachandran S, et al. Alloimmunity-induced autoimmunity as a potential mechanism in the pathogenesis of chronic rejection of human lung allografts [J]. J Heart Lung Transplant, 2011, 30(6): 624-631.
- [20] Tiriveedhi V, Gautam B, Sarma N J, et al. Pre-transplant antibodies to K α 1 tubulin and collagen-V in lung transplantation: clinical correlations [J]. J Heart Lung Transplant, 2013, 32(8): 807-814.
- [21] Cai J, Terasaki P I. Induction immunosuppression improves long-term graft and patient outcome in organ transplantation: an analysis of United Network for Organ Sharing registry data [J]. Transplantation, 2010, 90(12): 1511-1515.
- [22] Gottlieb J, Szangolies J, Koehnlein T, et al. Long-term azithromycin for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation [J]. Transplantation, 2008, 85(1): 36-41.
- [23] Vos R, Vanaudenaerde B M, Ottevaere A, et al. Long-term azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome: divide and conquer? [J]. J Heart Lung Transplant, 2010, 29(12): 1358-1368.
- [24] Jain R, Hachem R R, Morrell M R, et al. Azithromycin is associated with increased survival in lung transplant recipients with bronchiolitis obliterans syndrome [J]. J Heart Lung Transplant, 2010, 29(5): 531-537.
- [25] Vos R, Vanaudenaerde B M, Verleden S E, et al. A randomised controlled trial of azithromycin to prevent chronic rejection after lung transplantation [J]. Eur Respir J, 2011, 37(1): 164-172.
- [26] Verleden G M, Verleden S E, Vos R, et al. Montelukast for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation: a pilot study [J]. Transpl Int, 2011, 24(7): 651-656.
- [27] Zhou H, Latham C W, Zander D S, et al. Pirfenidone inhibits obliterative airway disease in mouse tracheal allografts [J]. J Heart Lung Transplant, 2005, 24(10): 1577-1585.
- [28] Morrell M R, Despotis G J, Lublin D M, et al. The efficacy of photopheresis for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation [J]. J Heart Lung Transplant, 2010, 29(4): 424-431.
- [29] Benden C, Speich R, Hofbauer G F, et al. Extracorporeal photopheresis after lung transplantation: a 10-year single-center experience [J]. Transplantation, 2008, 86(11): 1625-1627.
- [30] Fisher A J, Rutherford R M, Bozzino J, et al. The safety and efficacy of total lymphoid irradiation in progressive bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation [J]. Am J Transplant, 2005, 5(3): 537-543.
- [31] Kawut S M, Lederer D J, Keshavjee S, et al. Outcomes after lung retransplantation in the modern era [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 177(1): 114-120.
- [32] Fujii N, Nakase K, Asakura S, et al. Bronchiolitis obliterans with allogeneic hematopoietic cell transplantation: a 10-year experience of the Okayama BMT Group [J]. Int J Hematol, 2014, 99(5): 644-651.
- [33] Wolff D, Gerbitz A, Ayuk F, et al. Consensus conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease (GVHD): first-line and topical treatment of chronic GVHD [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2010, 16(12): 1611-1628.
- [34] Meyer K C, Raghu G, Verleden G M, et al. An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome [J]. Eur Respir J, 2014, 44(6): 1479-1503.
- [35] Gazourian L, Rogers A J, Ibang R, et al. Factors associated with bronchiolitis obliterans syndrome and chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. Am J Hematol, 2014, 89(4): 404-409.