

## 肺移植术在肺淋巴管肌瘤病中的应用进展

黄晗洲 成永奇 周家吉 陆荣国 刘峰 郑明峰

**【摘要】** 肺淋巴管肌瘤病是一种以肺部淋巴管平滑肌细胞异常增殖为主要特征的罕见疾病，常见于女性，常伴随有反复发作的气胸、乳糜胸及进行性呼吸困难，影像学特征为两肺弥漫性囊性病变。肺淋巴管肌瘤病呈恶性进展，预后极差，晚期缺少有效的内科治疗手段。肺移植是治疗晚期肺淋巴管肌瘤病安全而有效的手段，能够显著改善患者生存率及生存质量，患者术后中位生存期可达 12 年。本文就肺淋巴管肌瘤病的发病机制、诊断、治疗以及肺移植术在肺淋巴管肌瘤病中的应用现状及现存问题进行综述，以期为临床肺淋巴管肌瘤病的治疗及后续研究提供参考。

**【关键词】** 肺淋巴管肌瘤病；肺移植；哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂；气胸；乳糜胸；呼吸困难；结节性硬化症；体外膜肺氧合

**【中图分类号】** R617, R563 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2025) 02-0017-06

**Progress in the application of lung transplantation in pulmonary lymphangiomyomatosis** Huang Hanzhou, Cheng Yongqi, Zhou Jiayi, Lu Rongguo, Liu Feng, Zheng Mingfeng. Wuxi Medical Center, Nanjing Medical University, Wuxi People's Hospital, Department of Thoracic Surgery, the Affiliated Wuxi People's Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi 214023, China  
Corresponding author: Zheng Mingfeng, Email: zhengmf68@sina.com

**【Abstract】** Pulmonary lymphangiomyomatosis is a rare disease characterized by the abnormal proliferation of pulmonary lymphatic smooth muscle cells. It is common in women and often accompanied by recurrent pneumothorax, chylothorax and progressive dyspnea, imaging characterized by diffuse cystic lesions in both lungs. Pulmonary lymphangiomyomatosis progresses aggressively and has a very poor prognosis, with a lack of effective medical treatment options in the advanced stages. Lung transplantation is a safe and effective method for the treatment of advanced pulmonary lymphangiomyomatosis, which may significantly improve the survival rate and quality of life of patients. The median survival period after surgery can reach 12 years. This article reviews the pathogenesis, diagnosis, treatment of pulmonary lymphangiomyomatosis, and the current status and existing problems of lung transplantation in pulmonary lymphangiomyomatosis, aiming to provide a reference for the clinical treatment and subsequent research of pulmonary lymphangiomyomatosis.

**【Key words】** Pulmonary lymphangiomyomatosis; Lung transplantation; Mammalian target of rapamycin inhibitor; Pneumothorax; Chylothorax; Dyspnea; Tuberosus sclerosis; Extracorporeal membrane oxygenation

肺淋巴管肌瘤病 (pulmonary lymphangiomyomatosis, PLAM) 是一种罕见的慢性肺部疾病，多见于育龄期女性患者，常伴随有反复发作的气胸、乳糜胸及进行

性呼吸困难。随着病情的进一步发展，患者肺功能逐渐衰退，最终导致肺衰竭。近年来，肺移植术已被广泛认定为治疗终末期 PLAM 的有效方案，能够显著

DOI: 10.12464/j.issn.1674-7445.2024275

基金项目：江苏省科技计划重点研发项目 (BE2022697)；无锡市太湖人才计划国际国内顶尖医学专家团队 (2019-THRCTD-1)；南京医科大学无锡医学中心专病队列和临床研究项目 (WMCC202301)

作者单位：214023 江苏无锡，南京医科大学无锡医学中心 无锡市人民医院 南京医科大学附属无锡人民医院胸外科

作者简介：黄晗洲 (ORCID 0009-0008-6791-5455)，硕士研究生，研究方向为肺移植，Email: njmuhhz123@stu.njmu.edu.cn

通信作者：郑明峰 (ORCID 0009-0009-5253-6273)，主任医师，研究方向为肺移植，Email: zhengmf68@sina.com

改善患者生存率及生存质量。本综述旨在探讨肺移植在 PLAM 治疗中的进展,并评估其适应证、治疗效果及并发症,为临床提供参考。

## 1 PLAM 概述

PLAM 是一种罕见的多系统低度恶性肿瘤性疾病,主要特征为肺部淋巴管平滑肌细胞异常增殖<sup>[1-2]</sup>,典型影像学表现为双肺弥漫性囊性病变。该病发病率极低,主要发生于育龄期妇女,最新文献报道在每一百万成年女性中仅占 23.5 例<sup>[3]</sup>。PLAM 进展相对缓慢,早期临床表现缺乏特异性,最常见的表现为反复发作的气胸及进行性呼吸困难。随着病情进展,一部分患者可能出现乳糜胸、乳糜腹腔积液及咯血等症状,有时合并肾血管肌脂瘤,肺功能常提示混合性通气功能障碍。

PLAM 通常呈恶性进展,预后极差,晚期缺少有效的内科治疗手段。尽管哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂西罗莫司已被证实可改善 PLAM 患者肺功能、提高动脉氧分压、减轻肺气肿等症状,但其长期安全性和有效性仍需进一步研究<sup>[4]</sup>。肺移植是治疗终末期肺病的最佳手段,对晚期 PLAM 患者开展肺移植安全而有效。与其他肺部疾病相比,PLAM 患者肺移植术后中位生存期可达 12 年,具有显著优势<sup>[5]</sup>。

### 1.1 肺淋巴管肌瘤病的发病机制

淋巴管肌瘤病(lymphangiomyomatosis, LAM)的发病机制与结节性硬化症(tuberous sclerosis, TSC)1 和 TSC2 基因突变及其对 mTOR 通路的调控机制密切相关。LAM 可分散发性 LAM(sporadic LAM, S-LAM)和 TSC 相关 LAM(TSC-LAM)。S-LAM 通常仅限于肺部,几乎只涉及 TSC2 的体细胞变异。而 TSC-LAM 可由 TSC1 和(或)TSC2 基因突变引起。30%~60% 的女性 TSC 患者及 10% 的男性 TSC 患者会表现出 TSC-LAM 的肺部影像学特征,通常为肺部多灶性微结节增生症<sup>[6]</sup>。

TSC1 与 TSC2 编码的蛋白复合物是 mTOR 上游的负性调控因子。TSC1/TSC2 复合物通过对小 G 蛋白 Rheb 的调控间接作用于 mTOR 通路。Rheb-三磷酸鸟苷(guanosine triphosphate, GTP)能够激活 mTOR 通路,而 TSC1/TSC2 复合物通过刺激 Rheb-GTP 水解为二磷酸鸟苷(guanosine diphosphate, GDP)来抑制 mTOR 信号传导<sup>[7]</sup>。当 TSC1 或 TSC2 发生突

变时,其蛋白复合物失去刺激 Rheb-GTP 水解的能力,导致 mTOR 通路被过度激活,促进合成代谢和细胞骨架重排,从而引发肺部淋巴管平滑肌细胞异常增殖。研究还表明,LAM 细胞能够通过 mTOR 依赖的相关配体表达实现免疫逃逸<sup>[8]</sup>。

PLAM 产生的临床症状主要局限于女性,这提示女性激素在疾病发展中可能发挥关键作用。月经、妊娠、使用外源性雌激素均会导致肺部症状的迅速加重及肺功能的减退,而绝经后肺部症状有所减轻,肺功能下降的速度也减缓。然而,目前尚无证据表明抗雌激素疗法能有效改善患者的临床预后<sup>[9]</sup>。

### 1.2 肺淋巴管肌瘤病的诊断

目前临床上公认的诊断标准源自美国胸科学会和日本呼吸学会发布的 PLAM 指南<sup>[10]</sup>。诊断需符合以下条件:患者表现出进行性加重的呼吸困难,肺功能显示阻塞性通气功能障碍,伴有反复气胸和乳糜胸等;高分辨率 CT 特征为多发(>10 个)、双侧、均匀、圆形的薄壁囊肿,伴随见正常肺实质。同时满足以下任一特征:(1)结节性硬化症;(2)肾血管肌脂瘤;(3)血管内皮生长因子 D(vascular endothelial growth factor D, VEGF-D)≥800 pg/mL;(4)乳糜胸或腹腔积液;(5)淋巴管平滑肌瘤;(6)细胞学检查发现 PLAM 细胞;(7)活组织检查(活检)证实为 PLAM。最新研究提出,血清 VEGF-D 以 800 pg/mL 为临界值时,诊断 PLAM 的特异度可提高到 1.00<sup>[11]</sup>。

### 1.3 肺淋巴管肌瘤病的一般治疗

PLAM 的药物研究相对有限,但在 PLAM 患者病情控制方面具有重要意义。已有研究证实,西罗莫司是一种有效的 PLAM 治疗药物,能够改善患者肺功能并提高其生活质量<sup>[12]</sup>。西罗莫司是美国食品与药品监督管理局批准的唯一治疗 PLAM 的药物,可在体外消除 PLAM 细胞异常增殖。Gupta 等<sup>[13]</sup>开展的二期临床试验显示,联合应用白藜芦醇与西罗莫司能够适度改善患者的健康相关生命质量,表明白藜芦醇可作为 PLAM 的有效辅助治疗。依维莫司同样是一种 mTOR 抑制剂,但相比西罗莫司,其半衰期较短。术前过早停用西罗莫司可能会导致患者肺功能下降,而术后立刻使用西罗莫司则有支气管吻合口裂开的风险。因此,可选择使用西罗莫司至肺移植手术当日,也有部分中心选取术前改用依维莫司<sup>[14]</sup>。

## 2 肺移植在 PLAM 中的应用现状

自 1984 年比利时完成了第 1 例 PLAM 患者心肺联合移植手术以来肺移植技术日渐成熟<sup>[15]</sup>, 国际心肺移植学会 (International Society for Heart and Lung Transplantation, ISHLT) 登记的肺移植数据已经超过 70 000 例, 我国具有肺移植资质的医疗机构已超 50 余所, 每年进行的肺移植数近 700 例<sup>[16]</sup>。然而, 采用肺移植治疗的 PLAM 病例仅占全球肺移植总数的 0.8%, 因此 PLAM 被视为肺移植的罕见适应证之一<sup>[17]</sup>。尽管如此, 肺移植仍是公认的治疗终末期 PLAM 最有效的措施。

### 2.1 肺移植治疗 PLAM 临床案例回顾

在 PLAM 的术式选择上, 通常首选双肺移植术。主要原因是 PLAM 患者多为年轻女性, 身体基础条件较好, 且常合并乳糜胸, 相较之下, 单肺移植细菌或真菌感染的风险较高<sup>[18]</sup>。然而, 也有研究指出, 双肺移植与单肺移植在生存率方面差异无统计学意义<sup>[19]</sup>。由于 PLAM 患者的胸腔常见致密粘连, 手术中需在有限时间内进行粘连分解、病肺切除、动静脉及支气管吻合、并有效控制出血量, 这对外科医师的技术要求极高。

Salman 等<sup>[20]</sup>统计了 1997 年至 2015 年 25 例行肺移植治疗的 PLAM 患者的生存率, 结果显示 PLAM 患者 1、3、5 年生存率分别为 92%、84%、76%。Khawa 等<sup>[5]</sup>报道了一项多中心研究, 纳入了 2003 年至 2017 年 31 个中心接受肺移植的 138 例女性患者, 其中 81% 的患者接受续贯式双肺移植, 术后 1、5 和 10 年生存率分别为 94%、73% 和 56%。PLAM 患者肺移植后远期生存率初诊时基线肺功能成正相关, 明显优于其他肺部疾病患者 (10 年生存率 56% 比 32%,  $P < 0.01$ ), 提示晚期 PLAM 患者应尽早至移植中心行术前评估。Ando 等<sup>[21]</sup>进行了一项日本全国性调查, 纳入了日本器官移植网络登记的 57 例 PLAM 患者的肺移植数据, 中位随访时间为 1 085 d, 其 1、3、5 和 10 年生存率分别为 86.7%、82.5%、73.7% 和 73.7%。尽管这项研究显示了较高的生存率, 但仍有 9 例 PLAM 患者在等待肺移植过程中死亡, 提示肺源短缺是 PLAM 治疗中亟待解决的问题。

无锡市人民医院 2013 年至 2016 年行肺移植治疗的 9 例 PLAM 女性患者, 均经双侧前胸切口、不横断

胸骨行续贯式双肺移植。所有患者均在 36 h 内拔除气管插管, 术后氧合指数由 (210±55) mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 上升至 (400±80) mmHg, 第 1 秒钟用力呼气容积 (forced expiratory volume in one second, FEV<sub>1</sub>) 及肺一氧化碳弥散量均有所改善, 除 1 例患者因感染伴急性排斥反应于术后 13 d 死亡外, 其余 8 例均 2 个月内出院, 多数随访 2 年以上生存<sup>[22]</sup>。

### 2.2 PLAM 肺移植术前管理策略

PLAM 患者常合并气胸、乳糜胸等胸膜相关疾病, 通常是由于小气道平滑肌增生导致气道远端阻塞或致淋巴管破裂, 临床上常见的外科治疗方式包括胸膜固定术、胸导管结扎、胸导管栓塞长期隧道式胸腔引流管<sup>[23]</sup>。当 PLAM 患者首次发生气胸时, 应优先选择胸膜固定术, 尽管此类治疗可能导致全胸粘连, 增加移植手术的难度, 但并不作为肺移植的绝对禁忌证<sup>[24]</sup>。围手术期可采用胸腔闭式引流缓解肺压迫症状, 同时观察引流液的外观和量, 特别关注是否有乳糜液引出。如果术前引出大量乳糜液或术中有乳糜漏, 建议在术中直接缝合漏点或结扎胸导管<sup>[25]</sup>。研究表明, 术前低脂饮食、选择中链脂肪酸同时利用生长抑素治疗可减少乳糜液生成<sup>[26]</sup>。也有研究指出西罗莫司是治疗 PLAM 患者乳糜胸的首选药物, 且能够降低气胸发生率, 建议在移植术前长期使用<sup>[27]</sup>。

PLAM 患者肺移植评估一般根据 ISHLT 制定的肺移植受者选择指南<sup>[28]</sup>, PLAM 肺移植评估标准为纽约心脏病协会 (New York Heart Association, NYHA) 分级 III~IV 级。肺移植的标准为存在严重的肺功能损害和运动耐力下降 (最大摄氧量低于预期值的 50%), 以及在静息状态下出现低氧血症。也有研究提出 FEV<sub>1</sub> 低于预测值的 25%~30% 可以作为肺移植的一项治疗指标<sup>[29]</sup>。

体外膜肺氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 是体外生命支持技术的重要组成部分, 目前广泛应用于肺移植。ECMO 在肺移植围手术期发挥着重要的桥接和支持作用, 涵盖术前桥接治疗、术中肺支持以及术后功能维持等多个方面<sup>[30]</sup>。对于部分终末期 PLAM 患者, 尤其合并有中重度的肺动脉高压、心功能分级 III~IV 级且可能存在低氧血症、高碳酸血症、右心衰竭等情况时, 推荐术前使用 ECMO 桥接治疗, 并根据患者 ECMO 使用前以及 ECMO 支持下整体病情变化状况进行动态评估, 从而判断患者是否能够耐受肺移植<sup>[31]</sup>。2023 年

美国胸外科医师协会发布的专家共识指南建议, 未能从包括机械通气在内的传统治疗方式获益且需要机械循环支持的患者, 应优先考虑静脉-静脉 (veno-venous, V-V) ECMO。对于急性右心室衰竭、血流动力学不稳定或难治性呼吸衰竭的患者, 则可选择静脉-动脉 (veno-arterial, V-A) ECMO<sup>[32-33]</sup>。若常规的 V-A ECMO 无法有效维持氧合, 则可以在膜后增加一根动脉管, 通过颈内静脉或锁骨下静脉灌注, 形成静脉-动脉-静脉 (veno-arteriovenous, V-AV) ECMO 模式, 以确保上半身的氧合。通常还会加用一根远端股动脉灌注管, 以预防远端肢体缺血的发生<sup>[34]</sup>。ECMO 术中的主要作用是改善患者的氧合指数, 防止缺血-再灌注导致的肺损伤和原发性移植物失功。近年来 V-A ECMO 对于肺移植术中血流动力学支持方面的应用得到进一步重视。Calabrese 等<sup>[35]</sup>的一项回顾性研究, 将接受 V-A ECMO 者与未接受者的移植活检标本进行多项组织分析, 结果提示 ECMO 组肺组织的缺血-再灌注损伤程度较非 ECMO 组轻, 同时 ECMO 组白细胞边缘化显著低于非 ECMO 组, 提示 ECMO 有效减少了移植术中的肺组织缺血-再灌注损伤。

并非所有的 PLAM 患者术前都需要行 ECMO, 本中心曾报道过不使用 ECMO 进行双肺移植的案例。经过术前充分评估, 确认 PLAM 患者肺动脉压力正常或轻度升高, 同时麻醉评估患者单肺氧合可维持, 最终顺利完成序贯式双肺移植, 患者生存时间并未受到明显影响<sup>[22]</sup>。

### 2.3 PLAM 肺移植术后并发症管理

在 PLAM 肺移植术后, 除了常见的并发症如感染、急性排斥反应和原发性移植物功能不全外, 还可能出现一些特异性并发症, 包括移植后乳糜胸、单肺移植对侧气胸、同种异体肺移植后的 PLAM 复发等<sup>[36]</sup>。

PLAM 患者中有 20% 合并乳糜胸, 且这些患者肺移植术后乳糜胸的风险也高于其他肺移植受者。有研究表明, 肺移植术后 1 年内乳糜胸的发生率约为 20%<sup>[21]</sup>, 但 PLAM 患者术中是否必须结扎胸导管仍待进一步研究。一项日本的回顾性研究显示, 在肺移植术后出现乳糜胸的患者中, 有 40% 可以通过非手术治疗 (如 mTOR 抑制剂) 治愈; 保守治疗无效的患者则考虑行选择性胸导管结扎术<sup>[37]</sup>。研究还发现, 单侧肺移植的 PLAM 患者对侧气胸的发生率往往高于

移植侧, 表明 PLAM 本身导致的气胸风险大于移植后气胸并发症的风险, 因此 PLAM 患者行双肺移植较单肺移植有一定的优势<sup>[20-21,37]</sup>。

同种异体移植后 PLAM 复发在肺移植治疗过程中并不罕见, 通常表现为影像学异常、移植物失功、支气管狭窄等, 且有时难以早期发现, 需要依靠活检等手段来确诊<sup>[36-37]</sup>。有研究表明, 术后使用西罗莫司能够有效缓解 PLAM 复发, 甚至改善支气管狭窄, 这可能与减少慢性气道刺激和抗平滑肌细胞增殖有关<sup>[38]</sup>。再次肺移植是另一种可行的治疗选择, 但术前需要对受者情况进行精确评估, 目前报道案例较少<sup>[39]</sup>。

恶性肿瘤是肺移植术后免疫抑制治疗的并发症之一, 肺移植术后 1、5、10 年的恶性肿瘤发生率分别为 5%、20%、32%<sup>[40]</sup>。mTOR 抑制剂在移植后恶性肿瘤以及抗癌特性方面具有潜在的优势, 对肺移植术后恶性肿瘤的发生具有预防作用, 但仍需要进一步的研究来验证<sup>[37]</sup>。

## 3 肺移植术治疗 PLAM 的现存问题

肺移植供者数量短缺与利用率低下一直是限制我国肺移植事业发展的因素。晚期 PLAM 患者仍面临着肺源短缺的困境, 一方面及时评估 PLAM 患者肺移植手术指征, 围手术期有效利用 mTOR 抑制剂能够为移植争取到充分的时间; 另一方面利用体外肺灌注系统等供肺早期维护策略、进一步探索新兴治疗方法可以有效改善供肺质量, 推动肺移植术治疗 PLAM 的进一步发展<sup>[41]</sup>。

mTOR 抑制剂等免疫抑制药在延缓 PLAM 病程进展、减轻炎症反应、降低移植排斥反应等方面具有良好的效果, 但如何精准调控肺移植术前及术后免疫抑制药治疗的剂量、避免药物不良反应, 仍是当前的研究重点。我国肺移植术治疗 PLAM 仍存在病例数相对较少、围手术期经验相对缺乏等问题, 同时缺少多中心、大样本量的相关研究。未来需要开展更多的基础性和临床研究, 以期积累更多的数据支持, 促进肺移植治疗 PLAM 的临床实践发展。

## 4 小结与展望

肺移植在 PLAM 中的应用逐渐被认可, 为药物治疗无效且病情严重的患者提供了最后的救治选择。然而, PLAM 复杂的发病机制与一系列并发症为肺

移植术前及术后管理带来重重困难,同时肺源短缺以及较高的手术难度仍是不可忽视的问题。根据 PLAM 患者的具体临床表现和病程,量身定制肺移植联合 mTOR 抑制剂的治疗方案,是未来发展的一个重要方向。同时我们仍需更多临床研究和探索,如着眼于基因疗法与分子靶向治疗,提高肺移植成功率和术后生存质量,以实现最佳的治疗效果。

#### 参考文献:

- [1] KOSLOW M, LYNCH D A, COOL C D, et al. Lymphangioliomyomatosis and other cystic lung diseases[J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2023, 43(2): 359-377. DOI: 10.1016/j.iac.2023.01.003.
- [2] ELIA D, CASSANDRO R, CAMINATI A, et al. Lymphangioliomyomatosis[J]. *Presse Med*, 2023, 52(3): 104173. DOI: 10.1016/j.lpm.2023.104173.
- [3] LYNN E, FORDE S H, FRANCIOSI A N, et al. Updated prevalence of lymphangioliomyomatosis in Europe[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2024, 209(4): 456-459. DOI: 10.1164/rccm.202310-1736LE.
- [4] SUZUKI E, KURIHARA M, TSUBOSHIMA K, et al. The effects of total pleural covering on pneumothorax recurrence and pulmonary function in lymphangioliomyomatosis patients without history of pleurodesis or thoracic surgeries for pneumothorax[J]. *J Thorac Dis*, 2021, 13(1): 113-124. DOI: 10.21037/jtd-20-2286.
- [5] KHAWAR M U, YAZDANI D, ZHU Z, et al. Clinical outcomes and survival following lung transplantation in patients with lymphangioliomyomatosis[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2019, 38(9): 949-955. DOI: 10.1016/j.healun.2019.06.015.
- [6] 陈雪芬, 邓静敏. 肺淋巴管肌瘤病治疗的研究进展[J/OL]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2021, 15(7): 556-560. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2021.07.015. CHEN X F, DENG J M. Progress in treatment of pulmonary lymphangiomyomatosis[J/OL]. *Chin J Clin (Electr Edit)*, 2021, 15(7): 556-560. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2021.07.015.
- [7] EVANS J F, MCCORMACK F X, SONENBERG N, et al. Lost in translation: a neglected mTOR target for lymphangioliomyomatosis[J]. *Eur Respir Rev*, 2023, 32(169): 230100. DOI: 10.1183/16000617.0100-2023.
- [8] KUNDU N, HOLZ M K. Lymphangioliomyomatosis: a metastatic lung disease[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2023, 324(2): C320-C326. DOI: 10.1152/ajpcell.00202.2022.
- [9] LI F, ZHANG Y, LIN Z, et al. Targeting SPHK1/S1PR3-regulated S-1-P metabolic disorder triggers autophagic cell death in pulmonary lymphangiomyomatosis (LAM)[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(12): 1065. DOI: 10.1038/s41419-022-05511-3.
- [10] MCCORMACK F X, GUPTA N, FINLAY G R, et al. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society clinical practice guidelines: lymphangioliomyomatosis diagnosis and management[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 194(6): 748-761. DOI: 10.1164/rccm.201607-1384st.
- [11] YOON H Y, MOON S J, KIM S Y, et al. Diagnostic value of serum vascular endothelial growth factor-D in Korean patients with lymphangioliomyomatosis[J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2024, 18: 17534666241272928. DOI: 10.1177/17534666241272928.
- [12] BISSLER J J, MCCORMACK F X, YOUNG L R, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioliomyomatosis[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(2): 140-151. DOI: 10.1056/nejmoa.063564.
- [13] GUPTA N, ZHANG B, ZHOU Y, et al. Safety and efficacy of combined resveratrol and sirolimus in lymphangioliomyomatosis[J]. *Chest*, 2023, 163(5): 1144-1155. DOI: 10.1016/j.chest.2023.01.007.
- [14] WANG W, GUO G, SHI G, et al. A multi-centric study assessing safety and efficacy of everolimus in adult Chinese patients with tuberous sclerosis complex associated renal angiomyolipomas[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 871723. DOI: 10.3389/fonc.2022.871723.
- [15] ESTENNE M, DE FRANCOUEN P, WELLENS F, et al. Combined heart-and-lung transplantation for lymphangioliomyomatosis[J]. *Lancet*, 1984, 1(8371): 275. DOI: 10.1016/s0140-6736(84)90142-9.
- [16] 陈雨霏, 宋陈婉秋, 黄裕, 等. 中国肺移植现状与挑战[J]. *生物医学转化*, 2023, 4(3): 14-20. DOI: 10.12287/j.issn.2096-8965.20230303. CHEN Y X, SONG C W Q, HUANG H, et al. Current status and challenges of lung transplantation in China[J]. *Biomed Transform*, 2023, 4(3): 14-20. DOI: 10.12287/j.issn.2096-8965.20230303.
- [17] CHAMBERS D C, PERCH M, ZUCKERMANN A, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-eighth adult lung transplantation report - 2021; focus on recipient characteristics[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2021, 40(10): 1060-1072. DOI: 10.1016/j.healun.2021.07.021.
- [18] LARSON E L, LENG A, RUCK J M, et al. Outcomes of single vs double lung retransplantation in patients with cystic fibrosis[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2025, 44(2): 184-190. DOI: 10.1016/j.healun.2024.09.010.
- [19] UEDA K, WATANABE T, WATANABE Y, et al. Single lung transplantation after open window thoracotomy for empyema: a case report[J]. *Transplant Proc*, 2024, 56(5): 1179-1182. DOI: 10.1016/j.transproceed.2024.05.019.
- [20] SALMAN J, IUS F, SOMMER W, et al. Long-term results of bilateral lung transplantation in patients with end-stage pulmonary lymphangioliomyomatosis[J]. *Prog Transplant*, 2019, 29(2): 115-121. DOI: 10.1177/1526924819835815.
- [21] ANDO K, OKADA Y, AKIBA M, et al. Lung transplantation for lymphangioliomyomatosis in Japan[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0146749. DOI: 10.1371/journal.pone.0146749.
- [22] 叶书高, 陈员, 郑明峰, 等. 肺移植治疗肺淋巴管肌瘤病 9 例临床分析[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2019, 35(1): 6-9. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-4497.2019.01.002.

- YE S G, CHEN Y, ZHENG M F, et al. Lung transplantation for pulmonary lymphangioliomyomatosis: a report of 9 cases[J]. *Chin J Thorac Cardiovasc Surg*, 2019, 35(1): 6-9. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-4497.2019.01.002.
- [23] STANIFER B P, HARRIS S, NGUYEN S N, et al. Surgical management of pleural complications in lymphangioliomyomatosis[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2024, DOI: 10.1016/j.jtcvs.2024.08.038[Epub ahead of print].
- [24] WEILL D, BENDEN C, CORRIS P A, 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.
- [25] ZIEDALSKI T M, RAFFIN T A, SZE D Y, et al. Chylothorax after heart/lung transplantation[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2004, 23(5): 627-631. DOI: 10.1016/s1053-2498(03)00227-4.
- [26] ALMOOSA K F, RYU J H, MENDEZ J, et al. Management of pneumothorax in lymphangioliomyomatosis: effects on recurrence and lung transplantation complications[J]. *Chest*, 2006, 129(5): 1274-1281. DOI: 10.1378/chest.129.5.1274.
- [27] STEAGALL W K, STYLIANOU M, PACHECO-RODRIGUEZ G, et al. Unexpected sirolimus-stimulated airway hyperreactivity in lymphangioliomyomatosis[J]. *ERJ Open Res*, 2023, 9(4): 00305-02023. DOI: 10.1183/23120541.00305-2023.
- [28] LEARD L E, HOLM A M, VALAPOUR M, et al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: an update from the International Society for Heart and Lung Transplantation[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2021, 40(11): 1349-1379. DOI: 10.1016/j.healun.2021.07.005.
- [29] BOEHLER A, SPEICH R, RUSSI E W, et al. Lung transplantation for lymphangioliomyomatosis[J]. *N Engl J Med*, 1996, 335(17): 1275-1280. DOI: 10.1056/NEJM199610243351704.
- [30] 中华医学会器官移植学分会, 国家肺移植质量管理与控制中心. 肺移植围手术期体外膜肺氧合应用指南(2019版)[J]. *器官移植*, 2019, 10(4): 402-409. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.04.009. Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association, National Quality Management and Control Center for Lung Transplantation. Guideline on the application of extracorporeal membrane oxygenation during the perioperative period of lung transplantation (2019 edition)[J]. *Organ Transplant*, 2019, 10(4): 402-409. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.04.009.
- [31] LOOR G, SIMPSON L, PARULEKAR A. Bridging to lung transplantation with extracorporeal circulatory support: when or when not?[J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(9): 3352-3361. DOI: 10.21037/jtd.2017.08.117.
- [32] HARTWIG M, VAN BERKEL V, BHARAT A, et al. The American Association for Thoracic Surgery (AATS) 2022 expert consensus document: the use of mechanical circulatory support in lung transplantation[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2023, 165(1): 301-326. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2022.06.024.
- [33] ALI USMAN A, SPELDE A E, LUTFI W, et al. Percutaneous venopulmonary extracorporeal membrane oxygenation as bridge to lung transplantation[J]. *ASAIO J*, 2024, 70(9): 758-766. DOI: 10.1097/mat.00000000000002179.
- [34] AL-KASSOU B, THEUERKAUF N, NICKENIG G, et al. Hemodynamic effects of the combined support with VAV-ECMO, Impella CP, and Impella RP[J]. *Clin Res Cardiol*, 2024, 113(4): 647-650. DOI: 10.1007/s00392-023-02304-2.
- [35] CALABRESE F, PEZZUTO F, FORTAREZZA F, et al. Evaluation of tissue ischemia/reperfusion injury in lung recipients supported by intraoperative extracorporeal membrane oxygenation: a single-center pilot study[J]. *Cells*, 2022, 11(22): 3681. DOI: 10.3390/cells11223681.
- [36] WARRIOR K, DILLING D F. Lung transplantation for lymphangioliomyomatosis[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2023, 42(1): 40-52. DOI: 10.1016/j.healun.2022.09.021.
- [37] KUROSAKI T, OTANI S, MIYOSHI K, et al. Favorable survival even with high disease-specific complication rates in lymphangioliomyomatosis after lung transplantation-long-term follow-up of a Japanese center[J]. *Clin Respir J*, 2020, 14(2): 116-123. DOI: 10.1111/crj.13108.
- [38] CHEN F, OMASA M, KONDO N, et al. Sirolimus treatment for recurrent lymphangioliomyomatosis after lung transplantation[J]. *Ann Thorac Surg*, 2009, 87(1): e6-7. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.07.107.
- [39] 张云翔, 王梓涛, 赵晋, 等. 二次肺移植手术方式与预后分析: 单中心经验[J/OL]. *实用器官移植电子杂志*, 2023, 11(3): 219-224. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2023.03.006. ZHANG Y X, WANG Z T, ZHAO J, et al. Surgical methods and prognosis of lung retransplantation: a single center review[J/OL]. *Pract J Organ Transplant (Electr Vers)*, 2023, 11(3): 219-224. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2023.03.006.
- [40] CHAMBERS D C, CHERIKH W S, GOLDFARB S B, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report-2018; focus theme: multiorgan transplantation[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2018, 37(10): 1169-1183. DOI: 10.1016/j.healun.2018.07.020.
- [41] LANGMUUR S J J, MAX S A, ÇELIK M, et al. Ex vivo lung perfusion: a procedural guide[J]. *Multimed Man Cardiothorac Surg*, 2023. DOI: 10.1510/mmcts.2023.011.

(收稿日期: 2024-11-25)

(本文编辑: 方引超 鄢加佳)