

肺移植治疗造血干细胞移植后肺部慢性移植物抗宿主病的临床分析

凌国耀 练巧燕 李诗茵 王晓华 王璐琳 廖海林 巨春蓉

【摘要】 目的 探讨肺移植治疗造血干细胞移植（HSCT）后肺部慢性移植物抗宿主病（cGVHD）的疗效。**方法** 回顾性分析因肺部cGVHD接受肺移植治疗的12例患者的临床资料。分析患者的术前临床表现及累及器官，对比肺移植前后肺功能，分析患者肺移植术后生存情况。**结果** 11例患者因原发血液系统恶性疾病行HSCT，其中白血病9例、骨髓增生异常综合征1例、淋巴瘤1例。1例因系统性红斑狼疮行HSCT。12例cGVHD患者中，8例同时累及皮肤，5例同时累及口腔，4例同时累及胃肠道，3例同时累及肝脏。12例患者肺移植术前均存在严重肺部cGVHD导致的呼吸衰竭，其中表现为Ⅱ型呼吸衰竭9例；表现为Ⅰ型呼吸衰竭3例。肺移植手术方式包括右肺移植2例、左肺移植2例、双肺移植8例。从接受HSCT到接受肺移植的间隔时间为75（19~187）个月。截至投稿日，随访时间为18（7~74）个月，其中10例患者存活，1例于术后22个月死于重症肝炎，另外1例于术后6个月死于消化道大出血，存活患者均未发现原发病复发。**结论** 肺移植是治疗HSCT后肺部cGVHD的一种有效手段，可延长患者生存时间并提高生活质量。

【关键词】 肺移植；造血干细胞移植；慢性移植物抗宿主病；闭塞性细支气管炎综合征；间质性肺病；呼吸衰竭；白血病；肺功能

【中图分类号】 R617, R55 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445（2024）03-0017-07

Clinical analysis of lung transplantation for lung chronic graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation Ling Guoyao*, Lian Qiaoyan, Li Shiyin, Wang Xiaohua, Wang Lulin, Liao Hailin, Ju Chunrong. *The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou Respiratory Health Research Institute, Guangzhou 510012, China
Corresponding author: Ju Chunrong, Email: juchunrong@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate clinical efficacy of lung transplantation for lung chronic graft-versus-host disease (cGVHD) after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). **Methods** Clinical data of 12 patients undergoing lung transplantation for lung cGVHD were retrospectively analyzed. Preoperative clinical manifestations and involved organs of patients were analyzed. The lung function before and after lung transplantation was compared, and the survival of patients after lung transplantation was analyzed. **Results** Eleven patients underwent HSCT due to primary hematological malignancies, including 9 cases of leukemia, 1 case of myelodysplastic syndrome, 1 case of lymphoma. And 1 case underwent HSCT for systemic lupus erythematosus. Among 12 cGVHD patients, skin involvement was found in 8 cases, oral cavity involvement in 5 cases, gastrointestinal tract involvement in 4 cases and liver involvement in 3 cases. All

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023258

基金项目：广东省自然科学基金（2022A1515012216）；广州呼吸健康研究所基金（2019GIRHZ04）；广东省钟南山医学基金（ZNSA-2020013）；广州呼吸健康研究院基础 Research 计划（202201020371）

作者单位：510012 广州，广州医科大学附属第一医院 广州呼吸健康研究院（凌国耀、练巧燕、王晓华、王璐琳、廖海林、巨春蓉）；广州医科大学第一临床学院（李诗茵）

作者简介：凌国耀（ORCID 0009-0000-1907-1501），硕士研究生，研究方向为肺移植术后并发症，Email: 1832589082@qq.com

通信作者：巨春蓉（ORCID 0000-0001-9041-874X），主任医师，教授，博士研究生导师，研究方向为终末期肺病肺移植术前评估与术后并发症诊治，Email: juchunrong@126.com

12 patients developed severe respiratory failure caused by cGVHD before lung transplantation, including 9 cases of type II respiratory failure and 3 cases of type I respiratory failure. Two patients underwent right lung transplantation, 2 cases of left lung transplantation and 8 cases of bilateral lung transplantation. The interval from HSCT to lung transplantation was 75 (19-187) months. Upon the date of submission, postoperative follow-up time was 18 (7-74) months. Ten patients survived, 1 died from severe hepatitis at postoperative 22 months, and 1 died from gastrointestinal bleeding at postoperative 6 months. No recurrence of primary diseases was reported in surviving patients. **Conclusions** Lung transplantation is an efficacious treatment for lung cGVHD after HSCT, which may prolong the survival time and improve the quality of life of the recipients.

【 Key words 】 Lung transplantation; Hematopoietic stem cell transplantation; Chronic graft-versus-host disease; Bronchiolitis obliterans syndrome; Interstitial lung disease; Respiratory failure; Leukemia; Pulmonary function

造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 作为血液系统恶性疾病重要的根治手段, 可恢复已被严重破坏的造血功能, 目前已经广泛应用于临床。按照供者来源, HSCT 可以分为自体 HSCT 或同种异体 HSCT。目前越来越多的血液系统恶性疾病患者可接受 HSCT, 全球 77 个国家每年进行超过 68 000 例次 HSCT^[1-2], 在中国, 每年有超过 5 000 例次进行 HSCT。然而, 慢性移植抗宿主病 (chronic graft-versus-host disease, cGVHD) 是异基因 HSCT (allo-HSCT) 后最常见并发症, 严重影响移植受者的生存率。allo-HSCT 受者中, 30%~70% 可发生 cGVHD^[3-4], 可累及皮肤、胃肠道、肝脏及肺部等^[5-6], 其主要的病理生理过程为免疫炎症反应, 常见特征性的病理改变是纤维化, cGVHD 在肺部可表现为闭塞性细支气管炎综合征 (bronchiolitis obliterans syndrome, BOS)、间质性肺病 (interstitial lung disease, ILD)、肺动脉高压等^[7]。

目前认为, cGVHD 导致肺部受累的表现主要包括两种: 以慢性小气道阻塞性改变为特征的 BOS 和以限制性通气障碍、周边肺纤维化改变为特征的 ILD^[8]。临床表现缺乏特异性, 主要是逐渐或快速进展的呼吸困难。其中 BOS 是 allo-HSCT 后肺部移植抗宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) 最常见的表现^[9-10], 多发生在术后 2 年内, 亦可在术后 5~6 年后发病^[11-12]。allo-HSCT 后 BOS 总体发生率达 3.0%~6.5%^[13-16], 相关病死率达 60%^[17]。BOS 严重影响 HSCT 受者的生活质量和生存率^[18-20]。BOS 症状多为干咳和进行性加重的呼吸困难, 影像学可见空气陷闭征和支气管扩张等表现^[21]。BOS 通常起病隐匿, 早期无症状, 但出现明显症状时肺功能已严重受损, 最终导致呼吸衰竭而死亡。肺部 cGVHD 一旦发

生, 肺功能呈进行性下降, 一旦进展至终末期, 内科用药无效, 肺移植可能是唯一而有效的治疗手段^[22-24]。国外研究报道显示, HSCT 后因 cGVHD 行肺移植的受者, 术后 5 年生存率为 50%, 术后 1 年生存率与对照组相似^[25-26]。传统的观念认为肺移植的受者人群仅仅来自于原发性肺部疾病导致的呼吸衰竭, 而这类恶性血液病患者接受了骨髓移植, 但由于 cGVHD 导致呼吸衰竭, 内科治疗无效时, 患者只能死于呼吸衰竭, 针对这类人群, 接受肺移植的治疗效果不甚明确。因此, 本文对该类患者的接受肺移植的诊疗过程进行了总结, 经笔者查阅文献, 本研究为国内首次报道曾接受 HSCT 的患者因 cGVHD 接受肺移植术后生存期长达 74 个月, 生活质量仍然良好。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2016 年 3 月至 2023 年 5 月在广州医科大学附属第一医院因肺部 cGVHD 导致呼吸衰竭而接受肺移植治疗的 12 例患者的临床资料, 包括年龄、性别、体质量指数 (body mass index, BMI)、原发病、骨髓配型、HSCT 日期、肺移植日期、肺移植术式、cGVHD 累及器官、随访时间、生存时间、手术前后肺功能检查对比、6 分钟步行距离等。纳入及排除标准见图 1。本研究获得广州医科大学附属第一医院伦理委员会审核批准 (批号: 2022-第 K47)。

1.2 BOS 的诊断标准

HSCT 受者满足以下 4 条标准即可诊断 BOS^[27]: (1) 术后第 1 秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in one second, FEV₁) / 用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) < 0.7 或 < 第 5 个百分位 (90% 可信区间下限)。 (2) FEV₁ 占预计值百分比

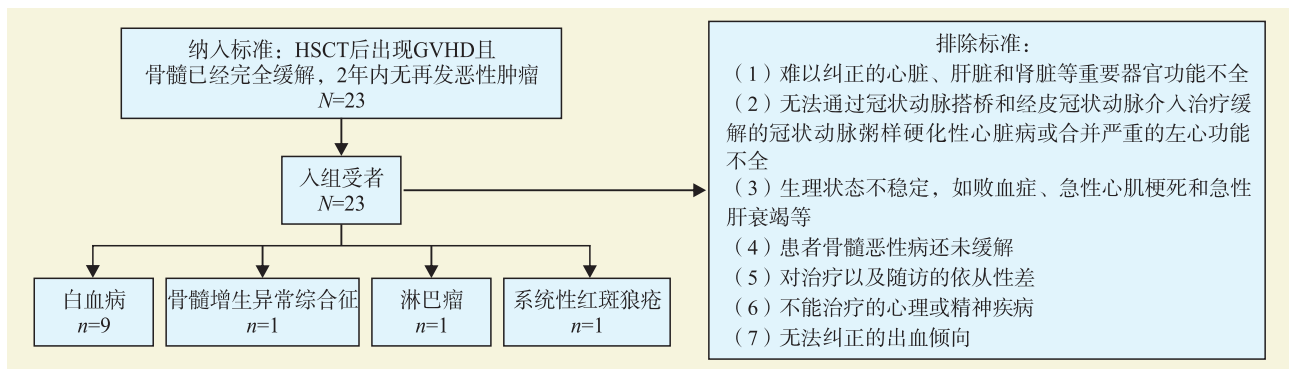


图1 纳入及排除标准

Figure 1 Inclusion and exclusion criteria

(FEV₁%pred) < 75%，在2年内下降 ≥ 10%，且在吸入 β₂受体激动剂（如沙丁胺醇）后 FEV₁ 增加量 < 200 mL，改善率 < 12%。（3）除外呼吸道感染，根据临床症状进行如高分辨率 CT、微生物培养（鼻拭子、咽拭子、痰培养、支气管肺泡灌洗）等检查排除了呼吸道感染。（4）有 BOS 的 3 个相关支持证据之一，①存在其他部位 cGVHD 表现；②呼气相高分辨率 CT 显示空气潴留征、小气道壁增厚或小气道扩张；③肺功能检查有空气滞留的证据，残气量（residual volume, RV）> 120% 预测值或 RV/肺总量（total lung capacity, TLC）比值 > 90% 可信区间。

1.3 研究内容

通过器官移植科进行规律门诊随访，随访截止日期为 2023 年 5 月 31 日。分析 12 例患者的基本资料、肺移植术前临床表现及累及器官，分析肺移植术后患者肺功能及生存情况。

2 结果

2.1 12 例肺移植受者的基本资料

11 例患者的原发病为血液系统恶性肿瘤（9 例白血病，1 例骨髓增生异常综合征，1 例淋巴瘤），另外 1 例为系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus, SLE）。接受 HSCT 时年龄为 24（15~39）岁，供者为父母、同胞兄弟姐妹或无关供者（全相合 8 例、半相合 4 例）（表 1）。12 例患者接受肺移植的年龄为 35（19~42）岁，HSCT 和肺移植间隔时间为 75（19~187）个月，肺移植指征为 HSCT 后继发 cGVHD 导致的呼吸衰竭终末期，其中 BOS 9 例，ILD 2 例，胸膜肺实质弹力纤维增生症（pleuroparenchymal fibroelastosis, PPFE）1 例。

2.2 肺移植术前临床表现及累及器官

12 例患者中，8 例 cGVHD 同时累及皮肤，5 例

同时累及口腔，4 例同时累及胃肠道，3 例同时累及肝脏。12 例患者肺移植前均有严重的肺部 cGVHD 导致的呼吸衰竭，由于严重呼吸困难，所有患者依赖持续吸氧甚至呼吸机支持，只能在室内简单活动，不能完全生活自理，需要家人协助，健康相关的生活质量显著下降。

9 例患者临床特征及影像学表现符合 BOS 特征（图 2A），血气分析显示存在 II 型呼吸衰竭；2 例患者临床特征及影像学表现符合 ILD（图 2B），1 例患者临床特征及影像学表现符合 PPFE（图 2C），ILD 及 PPFE 患者的血气分析均显示为 I 型呼吸衰竭。

2.3 肺移植术后患者肺功能及生存情况

至随访结束，10 例肺移植受者存活，所有受者呼吸衰竭消失，术后 FEV₁%pred、FVC 占预计值百分比（FVC%pred）及肺弥散功能均改善（图 3）。

肺移植术后随访时间为 18（7~74）个月，存活 10 例，死亡 2 例。其中 1 例于术后 22 个月死于重症肝炎，1 例于术后 6 个月死于消化道大出血。10 例存活患者中原发病无再发。

3 讨论

肺移植作为终末期肺病唯一而有效的治疗手段，近年来在国内外发展迅速。对于 HSCT 后由于肺部 GVHD 导致呼吸衰竭内科治疗无效的终末期患者，可以尝试肺移植治疗。本研究中的 12 例 HSCT 受者，由于肺部 GVHD 导致呼吸衰竭，内科治疗无效后接受肺移植手术。结果显示，肺移植不仅可以挽救患者生命，延长生存期，而且可以显著提高生活质量，改善肺功能。

本研究的 12 例患者中，4 例人类白细胞抗原配

表 1 12 例接受肺移植患者的临床资料

Table 1 Clinical data of 12 patients receiving lung transplantation

例序	性别	年龄 (岁)	术前BMI (kg/m ²)	原发病	肺移植 指征	HSCT日期	骨髓 配型	累及器官	肺移植 日期	术式	术后 情况	现生存 情况	6分钟 步行 距离 (m)
1	男	20	16.4	ALL ^①	BOS	2018年7月 30日	全相合	肺、皮肤、 口腔、肝脏、 胃肠道	2020年 3月19日	双肺移植	顺利 出院	良好	404
2	女	35	15.8	AML ^②	BOS	2006年6月	全相合	肺、皮肤、 肝脏	2021年 8月9日	双肺移植	顺利 出院	良好	376
3	男	19	17.0	AML	BOS	2018年3月 29日	半相合	肺、肝脏	2021年 8月14日	双肺移植	顺利 出院	良好	650
4	女	37	11.7	MDS ^③	BOS	2017年6月	全相合	肺、眼睛	2021年 11月23日	双肺移植	顺利 出院	良好	460
5	女	39	14.8	ALL	BOS	2014年7月	全相合	肺、口腔	2021年 12月15日	双肺移植	顺利 出院	良好	330
6	男	33	24.7	ALL	BOS	2006年7月	全相合	肺、皮肤、 口腔、胃肠道	2022年 2月12日	双肺移植	顺利 出院	良好	488
7	男	38	14.9	ALL	BOS	2006年6月	全相合	肺、口腔	2022年 2月9日	左肺移植	顺利 出院	良好	325
8	男	39	13.9	AML	ILD	2013年5月	全相合	肺、胃肠道、 皮肤	2022年 3月10日	右肺移植	顺利 出院	术后 6个月 死亡	— ^④
9	男	31	15.6	ALL	BOS	2017年7月	全相合	肺、口腔、 眼睛、皮肤	2022年 10月16日	双肺移植	顺利 出院	良好	480
10	女	42	14.1	ALL	BOS	2019年7月 26日	半相合	肺、眼睛、 指甲、皮肤、 胃肠道	2022年 9月21日	双肺移植	顺利 出院	良好	457
11	女	41	21.1	SLE	ILD	2007年4月8日	半相合	肺、皮肤	2017年 3月11日	右肺移植	顺利 出院	良好	400
12	男	29	17.2	淋巴瘤	PPFE	2011年9月 14日	半相合	肺、皮肤	2016年 3月5日	左肺移植	顺利 出院	术后 22个月 死亡	—

注：①ALL为急性淋巴细胞白血病。

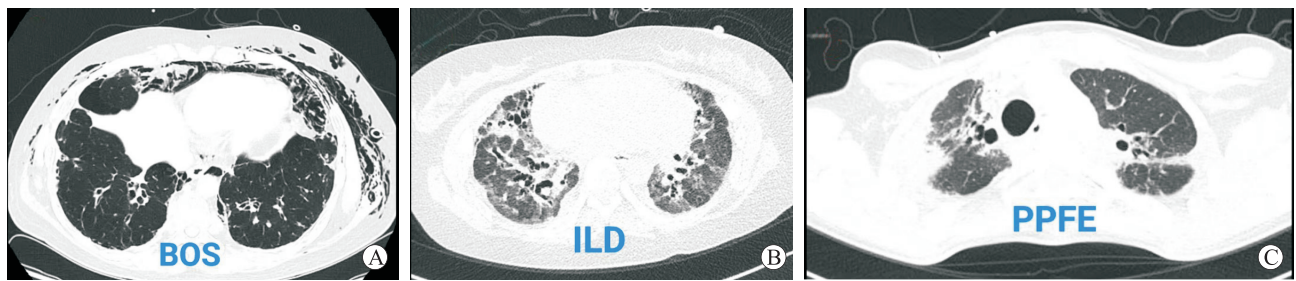
②AML为急性髓系白血病。

③MDS为骨髓增生异常综合征。

④—为无数据。

型与供者半相合，8例全相合。针对HSCT，无论是配型为半相合还是全相合，移植术后均可能发生急性GVHD和cGVHD^[15, 28-30]。cGVHD对肺部严重损害导致进行性加重的呼吸困难是本研究中患者的最主要临床特征。本研究中，9例患者符合BOS诊断标准，肺功能以肺通气功能障碍为主，伴有不同程度弥

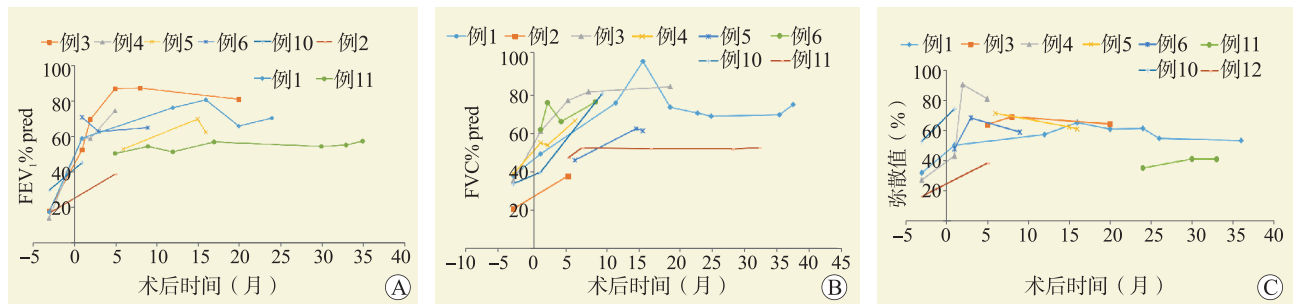
散功能下降，肺部影像学显示肺透亮度增加、双肺容积显著增大、局部的支气管扩张、支气管壁增厚，部分患者甚至出现气胸、纵隔气肿等。2例ILD患者，影像学表现为双肺实质内纤维化、肺内网状影、胸膜下线影、肺泡壁增厚等影像学特征。1例患者被诊断为PPFE，其影像学表现为以肺尖为主的胸膜下区域



注：A 图为 BOS 影像学表现，双肺透亮度增加、容积增大、双下肺局部存在支气管扩张、支气管壁增厚、气胸、纵膈气肿等；B 图为 ILD 影像学表现，双肺多发的圆形或不规则斑点状高密度影、肺实质内纤维化、肺内网状影、胸膜下线影、肺泡壁增厚等；C 图为 PPFE 影像学表现，以肺尖为主的胸膜下区域的纤维化，同时伴有胸膜增厚及胸膜下线影。

图 2 HSCT 后肺部并发症影像学表现

Figure 2 Imaging manifestations of pulmonary complications after HSCT



注：A 图为患者 FEV₁%pred；B 图为患者 FVC%pred；C 图为患者弥散功能。

图 3 肺移植前后肺功能对比

Figure 3 Comparison of lung function before and after lung transplantation

的纤维化，同时伴有胸膜增厚及胸膜下线影。本研究结果显示，ILD、PPFE、肺动脉高压等并发症也是 cGVHD 的肺部表现，但发生率显著低于 BOS。本研究结果与国际研究报道符合：肺部 cGVHD 患者中，BOS 是最常见的类型，占比 60% 以上^[13-16, 26-27]。本研究中，所有患者由于呼吸衰竭需要依赖吸氧甚至呼吸机支持，其中 4 例术前因严重呼吸困难，无法配合完成肺功能检查，仅 8 例患者可行肺功能检查，结果显示极重度阻塞性通气功能障碍，所有的患者生活质量显著降低。这些临床指标提示患者已经达到国际心肺移植协会建议的肺移植入选标准^[31-33]。

肺移植术后排斥反应和肺部感染是最主要的两大并发症及主要死亡原因^[34-35]。本研究中所有患者术后均顺利康复出院。随访过程中，2 例患者死亡，死亡原因均为肺外并发症。其中 1 例于术后半年左右死于消化道大出血，另 1 例术后 22 个月死于重症肝炎。

对 HSCT 受者因 cGVHD 肺损伤接受肺移植的患者，国际上与终末期肺病接受肺移植的患者进行了匹配性对照研究，结果显示，HSCT 受者因 cGVHD 肺

移植术后 1 年和 5 年生存率分别为 90% 和 75%，而终末期肺病患者分别为 85% 和 68%，两组间差异无统计学意义^[36]。本研究结果与之类似，进一步提示 HSCT 受者因 cGVHD 肺损伤发展至终末期呼吸衰竭，内科治疗无效的情况下，肺移植是唯一有效的治疗手段。而且，患者的肺功能和运动耐量得到显著提高。本研究所有存活患者进行了 6 分钟步行距离试验，平均为 440 m，几乎达到健康成人的结果 400~700 m^[37-38]。本研究所有患者已基本达到健康标准，由此可见肺移植对终末期肺部 GVHD 的治疗效果理想。

本研究尚存一定的局限性：（1）纳入的样本量较少，尚需要通过积累更多的病例进行研究，得出更准确的结论；（2）BOS 患者占绝大多数，BOS 以阻塞性肺功能障碍为主，但未和类似的患者（如阻塞性肺疾病患者）进行匹配性对比研究，得出更加准确的结论，为临床提供更多的参考价值和指导意义。

综上所述，HSCT 后肺部 cGVHD 导致的肺功能障碍，主要包括以阻塞性通气功能障碍为主要表现的 BOS 少数以限制性肺功能障碍为主要表现的间质

性肺疾病。对于肺功能恶化的终末期肺部 GVHD 致呼吸衰竭患者,肺移植术是有效的治疗手段,患者预后较好。肺移植不仅可以延长此类患者的存活时间,还可以改善患者的肺功能和运动耐量,显著提高患者的生活质量。

参考文献:

- [1] NIEDERWIESER D, BALDOMERO H, SZER J, et al. Hematopoietic stem cell transplantation activity worldwide in 2012 and a SWOT analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group including the global survey[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2016, 51(6): 778-785. DOI: 10.1038/bmt.2016.18.
- [2] BOLAÑOS-MEADE J, HAMADANI M, WU J, et al. Post-transplantation cyclophosphamide-based graft-versus-host disease prophylaxis[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(25): 2338-2348. DOI: 10.1056/NEJMoa2215943.
- [3] XU L, CHEN H, CHEN J, et al. The consensus on indications, conditioning regimen, and donor selection of allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematological diseases in China—recommendations from the Chinese Society of Hematology[J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 33. DOI: 10.1186/s13045-018-0564-x.
- [4] WANG Y, CHEN H, CHEN J, et al. The consensus on the monitoring, treatment, and prevention of leukemia relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in China[J]. *Cancer Lett*, 2018, 438: 63-75. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.08.030.
- [5] VAN LIER YF, VOS J, BLOM B, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation, the microbiome, and graft-versus-host disease[J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(1): 2178805. DOI: 10.1080/19490976.2023.2178805.
- [6] LI Y, WANG N, ZHANG X, et al. Post-transplantation cyclophosphamide as GVHD prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: recent advances and modification[J]. *Blood Rev*, 2023, 62: 101078. DOI: 10.1016/j.blre.2023.101078.
- [7] BOS S, BEECKMANS H, VANSTAPEL A, et al. Pulmonary graft-versus-host disease and chronic lung allograft dysfunction: two sides of the same coin?[J]. *Lancet Respir Med*, 2022, 10(8): 796-810. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00001-7.
- [8] ARCHER G, BERGER I, BONDEELLE L, et al. Interstitial lung diseases after hematopoietic stem cell transplantation: new pattern of lung chronic graft-versus-host disease?[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2023, 58(1): 87-93. DOI: 10.1038/s41409-022-01859-4.
- [9] MOHSENI R, MAHDAVI SHARIF P, BEHFAR M, et al. Evaluation of safety and efficacy of allogeneic adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in pediatric bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT)[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1): 256. DOI: 10.1186/s13287-023-03498-y.
- [10] HAKIM A, COOKE KR, PAVLETIC SZ, et al. Diagnosis and treatment of bronchiolitis obliterans syndrome accessible universally[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54(3): 383-392. DOI: 10.1038/s41409-018-0266-6.
- [11] GLANVILLE AR, BENDEN C, BERGERON A, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome after lung or haematopoietic stem cell transplantation: current management and future directions[J]. *ERJ Open Res*, 2022, 8(3): 00185-2022. DOI: 10.1183/23120541.00185-2022.
- [12] HUANG QS, HAN TX, CHEN Q, et al. Clinical risk factors and prognostic model for patients with bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2024, 59(2): 239-246. DOI: 10.1038/s41409-023-02151-9.
- [13] KWOK WC, LIANG BM, LUI MMS, et al. Rapid versus gradual lung function decline in bronchiolitis obliterans syndrome after haematopoietic stem cell transplantation is associated with survival outcome[J]. *Respirology*, 2019, 24(5): 459-466. DOI: 10.1111/resp.13472.
- [14] RHEE CK, HA JH, YOON JH, et al. Risk factor and clinical outcome of bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Yonsei Med J*, 2016, 57(2): 365-372. DOI: 10.3349/ymj.2016.57.2.365.
- [15] MYRDAL OH, AALØKKEN TM, DIEP PP, et al. Late-onset, noninfectious pulmonary complications following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a nationwide cohort study of long-term survivors[J]. *Respiration*, 2022, 101(6): 544-552. DOI: 10.1159/000520824.
- [16] 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. DOI: 10.1007/s12185-014-1556-4.
- [17] YOSHIHARA S, YANIK G, COOKE KR, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS), bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP), and other late-onset noninfectious pulmonary complications following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2007, 13(7): 749-759. DOI: 10.1016/j.bbmt.2007.05.001.
- [18] 梁子婷, 许长娟, 曾荣, 等. 9 例儿童异基因造血干细胞移植后闭塞性细支气管炎综合征的临床特征[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2022, 60(12): 58-62. DOI: 10.6040/j.issn.1671-7554.0.2022.0386.
- [19] LIANG ZT, XU CJ, ZENG R, et al. Clinical characteristics of bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in 9 children[J]. *J Shandong Univ (Health Sci)*, 2022, 60(12): 58-62. DOI: 10.6040/j.issn.1671-7554.0.2022.0386.
- [19] AMIN EN, PHILLIPS GS, ELDER P, et al. Health-related quality of life in patients who develop bronchiolitis obliterans syndrome following allo-SCT[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50(2): 289-295. DOI: 10.1038/bmt.2014.264.
- [20] DEFILIPP Z, ALOUSI AM, PIDALA JA, et al. Nonrelapse mortality among patients diagnosed with chronic GVHD: an updated analysis from the chronic GVHD consortium[J]. *Blood Adv*, 2021, 5(20): 4278-

4284. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021004941.
- [21] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会. 造血干细胞移植后闭塞性细支气管炎综合征诊断与治疗中国专家共识(2022年版)[J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(6): 441-447. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.06.001.
China Hematology Association of Chinese Medical Doctor Association, Chinese Society of Hematology of Chinese Medical Association. Chinese consensus on diagnosis and treatment of bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation (2022)[J]. Chin J Hematol, 2022, 43(6): 441-447. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.06.001.
- [22] BANGA A, GILDEA T, RAJESWARAN J, et al. The natural history of lung function after lung transplantation for α (1)-antitrypsin deficiency[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 190(3): 274-281. DOI: 10.1164/rccm.201401-0031OC.
- [23] SHITENBERG D, PERTZOV B, HECHING M, et al. Lung transplantation for graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single-center experience[J]. Isr Med Assoc J, 2023, 25(3): 227-232.
- [24] NOGUCHI M, CHEN-YOSHIKAWA TF, ARAI Y, et al. Expanded indications for lung transplantation for pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2022, 163(4): 1549-1557. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.10.065.
- [25] RIDDELL P, VASUDEVAN-NAMPOOTHIRI R, MA J, et al. Lung transplantation for late-onset non-infectious chronic pulmonary complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplant[J]. Respir Res, 2021, 22(1): 101. DOI: 10.1186/s12931-021-01699-8.
- [26] TRAUNERO A, PERI F, BADINA L, et al. Hematopoietic stem cells transplant (HSCT)-related chronic pulmonary diseases: an overview[J]. Children (Basel), 2023, 10(9): 1535. DOI: 10.3390/children10091535.
- [27] 中华医学会血液学分会造血干细胞应用学组, 中国抗癌协会血液病转化委员会. 慢性移植物抗宿主病(cGVHD)诊断与治疗中国专家共识(2021年版)[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(4): 265-275. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.04.001.
Hematopoietic Stem Cell Application Group of Chinese Society of Hematology of Chinese Medical Association, China Association for the Prevention of Hematology Diseases. Chinese consensus on the diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease (2021)[J]. Chin J Hematol, 2021, 42(4): 265-275. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.04.001.
- [28] THOMPSON PA, LIM A, PANEK-HUDSON Y, et al. Screening with spirometry is a useful predictor of later development of noninfectious pulmonary syndromes in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2014, 20(6): 781-786. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.02.011.
- [29] BERGERON A, GODET C, CHEVRET S, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic SCT: phenotypes and prognosis[J]. Bone Marrow Transplant, 2013, 48(6): 819-824. DOI: 10.1038/bmt.2012.241.
- [30] AU BK, AU MA, CHIEN JW. Bronchiolitis obliterans syndrome epidemiology after allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2011, 17(7): 1072-1078. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.11.018.
- [31] WADOWSKI B, CHANG SH, CARILLO J, et al. Assessing donor organ quality according to recipient characteristics in lung transplantation[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2023, 165(2): 532-543. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2022.03.014.
- [32] IOAKEIM F, MAZZA T, CASUTT A, et al. When to consider lung transplantation?[J]. Rev Med Suisse, 2022, 18(804): 2143-2149. DOI: 10.53738/REVMED.2022.18.804.2143.
- [33] NAGATA S, OHSUMI A, HANDA T, et al. Assessment of listing criteria for lung transplant candidates with interstitial lung disease[J]. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2023, 71(1): 20-26. DOI: 10.1007/s11748-022-01861-z.
- [34] LIAO M, WANG C, ZHANG M, et al. Insight on immune cells in rejection and infection postlung transplant[J]. Immun Inflamm Dis, 2023, 11(7): e868. DOI: 10.1002/iid3.868.
- [35] FAYYAZ A, RAJA M, NATORI Y. Prevention and management of infections in lung transplant recipients[J]. J Clin Med, 2023, 13(1): 11. DOI: 10.3390/jcm13010011.
- [36] HOLM AM, RIISE GC, HANSSON L, et al. Lung transplantation for bronchiolitis obliterans syndrome after allo-SCT[J]. Bone Marrow Transplant, 2013, 48(5): 703-707. DOI: 10.1038/bmt.2012.197.
- [37] OLIVEROS MJ, SERON P, ROMÁN C, et al. Two-minute step test as a complement to six-minute walk test in subjects with treated coronary artery disease[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 848589. DOI: 10.3389/fcvm.2022.848589.
- [38] GUPTA R, BAUGHMAN RP, NATHAN SD, et al. The six-minute walk test in sarcoidosis associated pulmonary hypertension: results from an international registry[J]. Respir Med, 2022, 196: 106801. DOI: 10.1016/j.rmed.2022.106801.

(收稿日期: 2023-12-28)

(本文编辑: 方引超 鄢加佳)