

• 综述 •

肺移植术后闭塞性细支气管炎的研究进展

乔焯甜, 李小杉, 吴波*

南京医科大学无锡医学中心, 南京医科大学附属无锡人民医院(无锡市人民医院)肺移植中心, 江苏 无锡 214023

[摘要] 肺移植(lung transplantation, LTx)是治疗终末期肺病的有效手段,可显著延长患者生存时间并改善生活质量。然而,闭塞性细支气管炎综合征(bronchiolitis obliterans syndrome, BOS)作为LTx术后常见的慢性排斥反应之一,严重影响患者长期生存。因此,对BOS的早期诊断和综合治疗是改善预后的关键,需进一步探索个体化治疗策略以优化临床管理。文章围绕BOS的临床表现、诊断方法、发病机制、危险因素、防治策略及预后特点进行综述,旨在为其临床诊治提供参考依据,为未来研究提供方向。

[关键词] 肺移植; 闭塞性细支气管炎综合征; 慢性排斥反应

[中图分类号] R562.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2026)02-299-10

doi: 10.7655/NYDXBNSN250853

Research progress on bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation

QIAO Yetian, LI Xiaoshan, WU Bo*

Department of Lung Transplantation Center, the Affiliated Wuxi People's Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi People's Hospital, Wuxi Medical Center, Nanjing Medical University, Wuxi 214023, China

[Abstract] Lung transplantation (LTx) is an effective treatment for end-stage lung disease, significantly prolonging patient survival and improving quality of life. However, bronchiolitis obliterans syndrome (BOS), which represents a frequent manifestation of chronic rejection following LTx, significantly compromises long-term patient survival. Consequently, early diagnosis and comprehensive treatment are crucial for improving prognosis, while exploration of individualized therapeutic strategies is needed to optimize clinical management. This review comprehensively examines the clinical manifestations, diagnostic approaches, pathogenesis, risk factors, therapeutic strategies, and prognostic characteristics of BOS, aiming to provide evidence-based guidance for clinical management and future research directions.

[Key words] lung transplantation; bronchiolitis obliterans syndrome; chronic allograft dysfunction

[J Nanjing Med Univ, 2026, 46(02): 299-308]

随着肺移植(lung transplantation, LTx)外科学技术的不断进步和围术期管理水平的持续提升,全球LTx数量和质量均呈稳步增长。根据国际胸科器官移植注册中心数据,截至2018年6月,全球共登记67 493例成人LTx,术后1年和5年生存率分别达

[基金项目] 无锡市“双百”中青年医疗卫生拔尖人才项目(BJ2023016);无锡市人民医院雁阵人才项目(2024-YZ-KDTR-WB-2024)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: fyz333@126.com (ORCID: 0000-0002-6237-5460)

85.2%和59.0%^[1],中位生存期为6.3年。然而,受术后感染、急性排斥反应及闭塞性细支气管炎综合征(bronchiolitis obliterans syndrome, BOS)等并发症的影响,LTx受者(LTx recipient, LTR)的术后生存率仍显著低于其他实体器官移植。BOS是LTx术后最常见的慢性排斥反应形式之一^[2],也是限制其长期生存的主要因素。研究显示,LTx术后BOS的发生率为8.5%^[3],在二次移植者中可达30%^[4]。在发生BOS的LTR中,单侧与双侧移植受者的中位生存期分别仅为3.16年和3.58年,显著短于未发生BOS者^[5]。

文章就BOS的临床表现、诊断方法、发病机制、危险因素、防治策略及预后特点进行综述,旨在为其临床诊治提供理论依据和实践参考。

1 定义及临床表现

根据国际心肺移植学会于2019年发布的慢性移植肺功能障碍(chronic lung allograft dysfunction, CLAD)共识,CLAD被划分为4型:BOS、限制型移植肺失功(restrictive allograft syndrome, RAS)、混合型及未明确分型。其中,BOS是细支气管纤维化和狭窄所致的进行性小气道阻塞综合征,其诊断标准为第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV₁)值持续3周低于基线值的80%,且FEV₁/用力肺活量(forced vital capacity, FVC)<0.7,影像学检查未见明显肺实质改变。其中基线值定义为2次最佳FEV₁测量值的平均值,2次测量间隔应超过3周^[6]。

BOS患者早期常以肺功能进行性下降为主要临床表现,缺乏特异性症状;随着疾病进展,可出现咳嗽、咳痰及活动性呼吸困难等症状。部分患者呈急性起病,常与急性排斥反应或感染密切相关^[7]。组织病理学特征主要包括以气道为中心的病变、血管病变及不同形式的肺纤维化。在BOS患者中,约73%存在典型闭塞性细支气管炎改变,主要表现为向心性上皮下纤维化型和炎性型两种形态,部分病例可见“气道缺失”现象,即3条直径>500 μm的动脉未见相应伴行气道结构。约42%的患者合并慢性血管病变。纤维化病变主要呈支气管中心型、隔膜旁型和胸膜下型分布^[8]。

2 发病机制

BOS的发生是多种因素共同作用的结果,主要包括同种异体免疫反应、自身免疫反应、非免疫因素的作用等(图1),其中,同种异体免疫反应与自身免疫反应在BOS的发生发展中发挥了关键作用。

2.1 同种异体免疫反应

B细胞通过体液免疫途径参与BOS的发生发展,其机制包括分泌抗体、增强抗原提呈能力及释放促炎性细胞因子等。研究显示,常规B2细胞主要通过分泌高亲和力IgG抗体参与慢性免疫反应,而先天B1细胞则主要分泌天然IgM并可进一步转化为IgG。B细胞分泌的IgG可沉积于气道局部,通过与Fcγ受体结合,激活巨噬细胞和自然杀伤T细胞(nature killer T cell, NKT)细胞,同时增强抗原提呈

能力,激发T细胞应答,从而促进小气道纤维化及BOS病程进展^[9]。此外,B细胞能诱导促炎细胞因子[如γ-干扰素和白介素(interleukin, IL)-17A]的释放,促进Th1型T细胞活化及淋巴滤泡增生,进一步加重炎症及纤维化过程^[10]。既往有输血、妊娠或器官移植史可使受者产生人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)抗体及记忆B细胞。这些HLA抗体通过激活内皮细胞,诱导血管性血友病因子释放及P-选择素的外化,促进血小板聚集及白细胞浸润,从而加重血管炎症反应并加速BOS进展^[11]。

T细胞在抗体生成及免疫反应调控中发挥重要作用,并在BOS发生与发展中占据核心地位。CD4⁺辅助性T细胞通过识别可溶性HLA抗原,促进B细胞增殖与分化,从而增强同种异体免疫反应;调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)则通过细胞直接接触或抑制抗原提呈来抑制T细胞的增殖,削弱免疫反应并维持自身免疫耐受。这种抑制作用可能间接导致淋巴管新生、气道狭窄及纤维化,进而推动BOS进展^[12]。

单核吞噬细胞系统(包括单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞)也可分化为活化的肌成纤维细胞,加速纤维化,参与BOS的免疫病理过程^[13]。研究显示,供肺中高水平的转化生长因子β(transforming growth factor-beta, TGF-β)可驱动肺泡巨噬细胞(alveolar macrophages, AM)分泌趋化因子CCL2,进而募集CCR2⁺单核细胞至移植部位,并经TGF-β受体2介导分化为单核细胞来源的肺泡巨噬细胞(monocyte-derived AM, Mo-AM)。Mo-AM可进一步激活组织驻留记忆性CD8⁺T细胞(tissue-resident memory CD8⁺T cell, TRM),尤其是Gzmb^{hi} Blimp-1⁺ TRM细胞,从而促进气道损伤并加速BOS的进展^[14]。

2.2 自身免疫反应

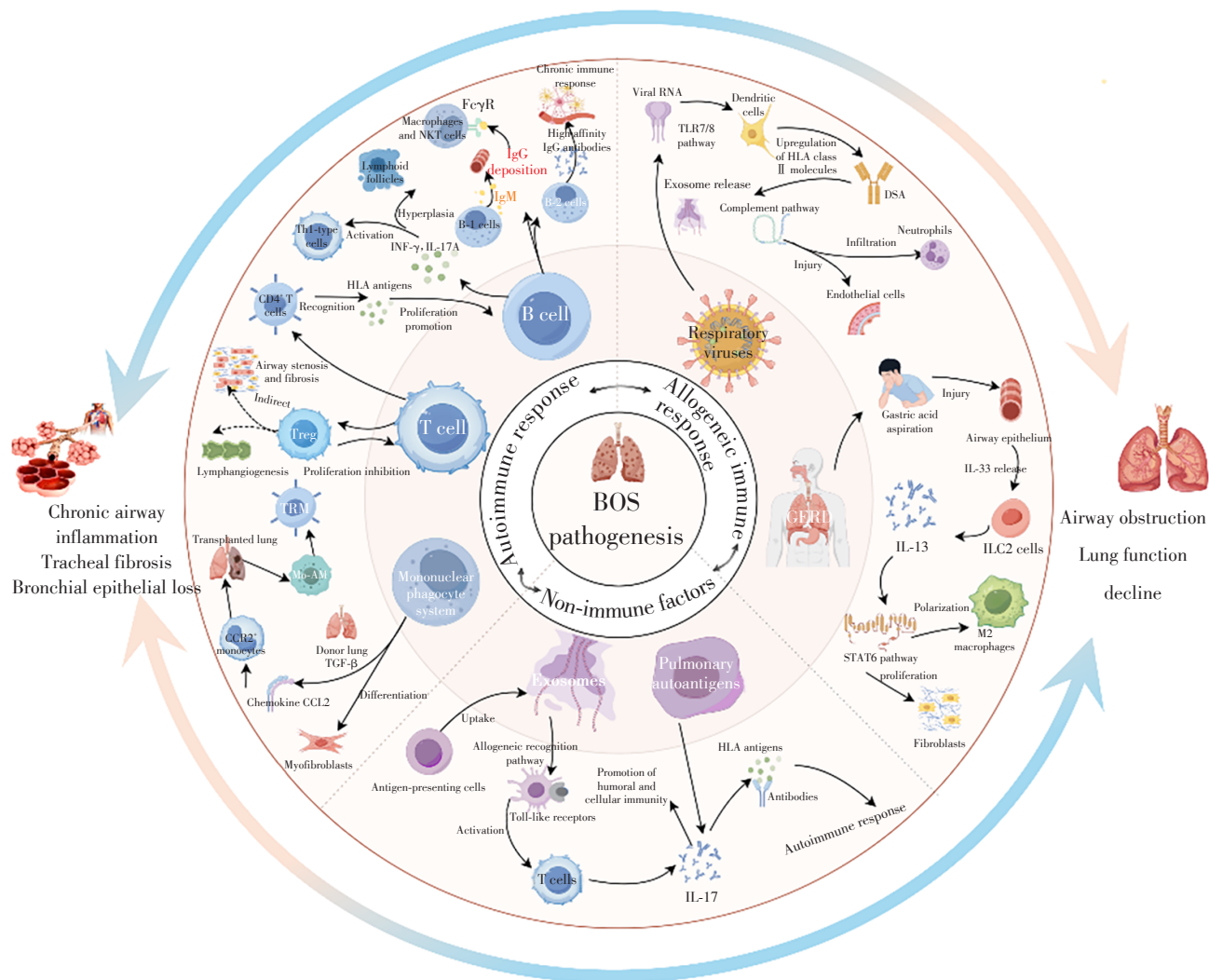
自身免疫机制在BOS的发病中也占重要地位,主要与外泌体和肺源性自身抗原(self-antigen, SAg)的作用密切相关。供肺释放的外泌体可携带SAg、错配HLA分子及与炎症和纤维化相关的免疫调节性miRNA,可能通过PI3K-AKT、Wnt、MAPK和TGF-β等信号通路参与免疫调控^[15]。外泌体可被抗原提呈细胞(antigen-presenting cell, APC)摄取,并通过直接、间接或半直接等同种异体识别途径激活树突状细胞的Toll样受体(Toll like receptor, TLR)信号通路,进而诱导T细胞活化,促进IL-17等炎症因子的表达,增强体液及细胞免疫反应,进一步加重纤维化和慢性炎症^[16-17]。其中,SAg能够诱导IL-17的分

泌, 并产生针对 HLA 和非 HLA 抗原的抗体, 从而触发自身免疫反应。此外, 研究表明, 同种异体免疫反应与 SAg 的自身免疫反应之间具有协同作用, B 细胞不仅可作为抗体生成细胞, 还可充当 APC, 通过增强对供体 HLA 和 SAg 的免疫应答, 推动免疫反应的病理进展^[18]。

2.3 非免疫因素的协同作用

BOS 的进展还受到多种非免疫因素的影响。呼吸道病毒(如巨细胞病毒)可诱导外泌体释放病毒 RNA,

经 TLR7/8 通路激活树突状细胞, 并上调 HLA-II 类分子表达, 从而增强供体特异性抗体(donor-specific antibody, DSA)产生。DSA 进一步激活补体通路, 导致内皮损伤和中性粒细胞浸润^[19]。胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)也被认为是 BOS 的重要危险因素之一, 其通过胃酸微吸入损伤气道上皮, 诱导 IL-33 释放, 激活 ILC2 细胞分泌 IL-13, 进而通过 STAT6 通路促进成纤维细胞增殖, 同时诱导 M2 型巨噬细胞极化, 形成促纤维化微环境^[20]。



DSA: donor-specific antibody; FcγR: Fc gamma receptor; HLA: human leukocyte antigen; Mo-AM: monocyte-derived alveolar macrophages; Treg: regulatory T cell; TRM: tissue-resident memory CD8⁺ T cell; TGF-β: transforming growth factor-beta.

图 1 BOS 的发病机制

Figure 1 Pathogenesis of BOS

3 危险因素

BOS 是 LTx 术后最常见的慢性排斥反应性并发症, 其发生由多种免疫及非免疫因素共同驱动。

3.1 免疫相关因素

在免疫相关因素中, 急性细胞排斥反应、淋巴细胞性细支气管炎、抗体介导的排斥反应和原发性移植物功能障碍已被证实与 BOS 的发生密切相关^[21]。此外, DSA 也是 BOS 的重要危险因素, 尤以

HLA-DQ2抗体为代表。无论是术前DSA高表达或术后新发DSA均可显著增加BOS发生风险,临床上可通过利妥昔单抗或血浆置换进行干预^[22]。

3.2 非免疫相关因素

非免疫相关因素包括感染、GERD、肺动脉狭窄及胸腔积液等。其中,感染在BOS的发病机制中占据关键地位。研究显示,呼吸道病毒感染可诱导循环外泌体产生,这些外泌体中含有新的DNA和RNA,能够激活先天免疫通路和内质网应激,进而诱导上皮-间充质转化,加速BOS的进展^[23]。此外,铜绿假单胞菌感染和曲霉菌定植也与BOS显著相关。尤其是烟曲霉可引发支气管真菌致敏,造成气道上皮损伤与修复失调,最终导致慢性纤维增生,其特异性IgG抗体已被提出可作为早期诊断标志物^[24]。GERD是LTx术后常见的胃肠道并发症,其发病机制涉及迷走神经损伤和免疫抑制的协同作用。迷走神经损伤可致气道感觉迟钝、咳嗽反射减弱和黏膜纤毛清除功能障碍,同时引起食管下括约肌功能异常和胃排空延迟。免疫抑制药物的使用则会增加胃肠道溃疡发生率,诱发恶心、吞咽困难、腹痛等症状,进一步增加胃食管反流及误吸风险,促进BOS发生。目前针对GERD的干预措施包括胃底折叠术及支架置入等治疗^[25]。影像学指标也具有一定的预测价值。一项回顾性研究指出,术后4个月内出现中度肺动脉狭窄可作为BOS的潜在危险信号;术后1年内胸膜腔积液和肺实变的出现则可能提示BOS的进展,对早期识别BOS具有重要临床意义^[26]。

4 诊断方式

LTx后5年内BOS的累积发病率可达50%,因此,早期诊断与治疗对改善患者预后至关重要^[3]。目前,BOS的诊断主要依赖经支气管镜活检、肺功能检测、肺泡灌洗液分析、影像学检查,以及光谱技术和呼吸内示波法等多种手段。

支气管镜肺活检作为诊断LTx后BOS的“金标准”,受限于活检组织量小、病变呈灶性分布,其病理确诊率较低(45.7%),限制了临床广泛应用^[27]。相比之下,经支气管冷冻活检可获取更大且结构完整的组织样本,显著提高了病理诊断率(可达85.7%),但两者均存在较高的并发症风险,约5%的患者会发生出血和气胸^[28]。因此临床更倾向选择安全性更高、具有一定灵敏度和特异度的无创检查方式。

肺功能检测是BOS筛查的核心工具,成本低、

可重复性高,主要应用于临床诊断,但在早期识别细小气道病变方面敏感性不足,且易受患者依从性和基础肺功能状况的影响。近年来,通气异质性相关指标(如多次呼吸冲洗曲线及肺清除指数)被用于小气道病变的早期识别,但检测耗时较长,限制了其临床推广^[29]。支气管肺泡灌洗液分析在BOS的早期诊断中具有潜在价值。研究发现,肺泡灌洗液中性粒细胞比例升高、气道上皮黏蛋白表达上调和细胞死亡标志物的出现,均可提示BOS进展,并有望成为未来治疗靶点,但需进一步验证^[30]。

在影像学检查方面,高分辨率CT可显示支气管扩张、管壁增厚、呼气相空气潴留及马赛克衰减等特征,为临床诊断BOS提供直接依据,但其敏感性仍存在争议。磁共振成像通过表观弥散系数变化和动态通气成像异常进行无创评估,灵敏度更高,且无辐射风险,但成本较高,临床应用受限。PET-CT可快速成像并鉴别诊断感染和炎症,但BOS对¹⁸F-FDG摄取率较低,成像分辨率不足,加之价格昂贵,广泛应用受限。胸部超声(thoracic ultrasound, TUS)可在术后早期识别胸腔积液、实变和气胸等并发症,具有较高灵敏度,但特异度较低^[31-32]。

此外,近年来,多种新兴成像及量化技术不断发展,如参数反应映射、CT评分容量测定、通气灌注单光子发射CT及定量CT测量的低密度区百分比等技术,可用于BOS的早期筛查、动态监测及表型分型,在提高诊断精确度方面表现出潜力^[33]。然而,相关技术标准化和分析工具的开发仍是临床推广应用的瓶颈,需进一步研究以验证其临床实用性^[34]。光谱分析和呼吸内示波法可提供LTx术后气道生物力学信息,早期识别BOS患者。已有研究证实,二者联合CT参数可增强对BOS的预测性能,未来有望作为辅助评估手段纳入临床应用^[35]。

5 治疗措施

BOS的治疗目标在于延缓肺功能下降(特别是FEV₁的进行性下降),提高患者生存率和生活质量。目前,临床治疗策略主要包括药物治疗、体外光分离置换疗法(extracorporeal photopheresis, ECP)、全淋巴照射(total lymphoid irradiation, TLI)及再次LTx等。按治疗阶段可分为一线、二线及三线治疗。

5.1 药物治疗

药物治疗是BOS患者的主要治疗手段,依据疗效及应用阶段,通常分为一线治疗和二线治疗。表1总结了常用药物的作用机制及主要不良反应。

表1 常用药物的作用机制及不良反应

Table 1 Mechanism and adverse reactions of common drugs

Name	Mechanism	Major adverse reaction
Azithromycin	Inhibits IL-8, regulates giant cell polarization	Gastrointestinal reactions
Montelukast	Antagonizes CysLT1 receptor, inhibits Th2 inflammation	Neuropsychiatric reactions
Tacrolimus	Targets intracellular calcium - calmodulin phosphatase	Nephrotoxicity, neurotoxicity
Inhaled cyclosporine	Targets intracellular calcium - calmodulin phosphatase	Cytomegalovirus infection, elevated liver enzymes and leukopenia
Everolimus	Inhibits mammalian target of rapamycin (mTOR)	Oral ulcers, hyperlipidemia
Alemtuzumab	Inhibits B cell activation	Leukopenia, immunosuppression and infection
Mesenchymal stem cell	Helper T cell (Th) 1 transforms to Th2 immune response	No functional or laboratory parameter changes within 30 days post-infusion
Belumosudil	Inhibits ROCK2, upregulates Th17 xenobiotic transcription factors	Abdominal pain, nausea, cough and upper respiratory tract infection

CNI: calcineurin inhibitor; CysLT: the cysteinyl leukotrienes; mTOR: mammalian target of rapamycin.

一线治疗药物主要包括阿奇霉素、孟鲁司特、他克莫司及环孢素。阿奇霉素兼具治疗及预防作用。预防性使用阿奇霉素可显著改善气流阻塞, 推荐剂量为 250 mg/d × 5 d, 随后改为每周 3 次维持治疗, 持续 6 个月。孟鲁司特为白三烯受体拮抗剂, 初始剂量一般为 10 mg/d, 若 3 个月内 FEV₁ 下降速度减缓 (<5%/月), 可考虑长期维持治疗; 若出现神经精神症状 (如抑郁、失眠), 需减量至 5 mg/d 或停药^[36]。鉴于糖皮质激素的单药疗效有限, 临床常采用 FAM 方案 (糖皮质激素联合阿奇霉素及白三烯受体拮抗剂) 以缩短糖皮质激素的使用时间、减少不良反应并改善患者症状^[37]。他克莫司和环孢素同属钙调磷酸酶抑制剂 (calcineurin inhibitor, CNI), 虽药理类别相同, 但用法及疗效可能存在差异。一项随机对照试验显示, 他克莫司在治疗 BOS、淋巴细胞性支气管炎和肺动脉高血压方面可能优于环孢素, 但肾功能不全和糖尿病的发生率较高。用药过程中需定期检测药物浓度, 频率为每周 1 次直至稳定, 后每月 1 次^[38-39]。此外, 局部雾化吸入脂质体环孢素 A (liposomal cyclosporine A for inhalation, L-CsA-i) 作为辅助治疗手段, 在稳定肺功能方面显示出良好效果, 且耐受性较佳。在与系统性免疫抑制剂联用时, 其谷浓度低于标准水平 (推荐值: 10~15 ng/mL, 实际值: 4~6 ng/mL), 但未增加不良事件发生风险^[40]。

二线治疗药物主要针对细支气管纤维化和闭塞等 BOS 的突出病理特征, 通过抗纤维化和免疫调

节作用减缓疾病进展。常用药物包括依维莫司 (everolimus, EVE)、利妥昔单抗、阿仑珠单抗和间充质干细胞等。EVE 为雷帕霉素类药物, 早期使用可有效预防 BOS 进展。推荐剂量为 0.25~0.5 mg, 每日 2 次, 当与 CNI 联用时剂量应减半^[41]。利妥昔单抗和阿仑珠单抗可通过抑制 B 细胞活化, 降低炎症水平及纤维化程度, 从而延缓肺功能下降。其中, 阿仑珠单抗的常用剂量为静脉注射 30 mg。考虑到他克莫司的肾毒性, 临床可探讨低剂量 EVE 联合他克莫司及阿仑珠单抗策略, 有望减少他克莫司用量并减缓 BOS 进展, 但仍需高质量随机对照试验进一步验证其疗效和安全性^[42]。此外, 静脉输注间充质干细胞在中重度 BOS 患者中表现出良好耐受性^[43]。在使用上述药物时, 应定期监测药物浓度与肾功能, 根据患者具体情况调整用药剂量。参考的血药谷浓度范围为: 他克莫司 5~10 ng/mL, 环孢素 4~6 ng/mL, 依维莫司 3~8 ng/mL; 当估算肾小球滤过率低于 50 mL/min 时, 建议减量 20%^[41]。

BOS 和肺慢性移植抗宿主 (chronic graft-versus-host disease, cGVHD) 具有类似的组织重塑过程, 组织学和临床表现具有相似性, 因此可采用相似的治疗策略。新型免疫抑制药物贝舒地尔是选择性 ROCK2 抑制剂, 通过调控 ROCK2 介导的细胞信号通路, 在纤维化疾病、免疫调节和代谢紊乱中发挥治疗作用, 尤其在 cGVHD 中已成为重要的三线治疗药物。已有研究证明尽早识别并启动贝舒地尔治疗可改善 BOS 临床结局, 药物的有效剂量为 200 mg

每日1次、200 mg 每日2次或400 mg 每日1次,其中一项Ⅲ期临床试验正在进行^[44]。

5.2 ECP和TLI

ECP结合了白细胞分离与光活化处理,作为一种免疫调节治疗手段,在LTx术后BOS中的应用逐渐增多。其主要通过促进免疫耐受、增加或稳定Treg细胞,以减缓BOS进展,提高患者生存率。临床研究显示,ECP治疗后的BOS患者5年生存率可达95%,显著高于对ECP治疗无反应者的60%^[45]。机制研究进一步揭示,ECP可调控特定miRNA的表达水平,下调miR-23b-3p、上调miR-155-5p,二者共同靶向SMAD4 mRNA,并通过其与SMAD7及SMAD3的相互作用,调节TGF- β 通路,在免疫耐受及纤维化调控中发挥关键作用。此外,Benazzo等^[46]研究发现,ECP治疗初期的绝对FEV₁值可用于预测长期疗效,提示BOS患者应尽早接受ECP治疗。治疗方案通常为前12周每2周1个疗程,随后8周内每4周1个疗程。另有研究指出,ECP在BOS 3期患者中疗效更为显著,而延长治疗间隔也有助于改善患者预后,并可作为BOS严重程度的间接评估指标^[47]。

TLI作为BOS的二线治疗方式,在延缓肺功能恶化、提高患者生存率方面具有一定作用,尤其适用于对阿奇霉素治疗无效及BOS 2~3期的患者。TLI的免疫调节作用主要通过耗竭外周淋巴细胞、上调调节性NKT以诱导免疫耐受。但治疗过程中常发生白细胞减少、恶心、厌食及吞咽困难等不良反应^[48]。据Lebeer等^[49]报道,TLI治疗后患者2年总生存率可达44%。目前临床常用的标准化TLI方案为:总剂量8 Gy,分10次完成,每周照射2次,持续5周,主要靶区包括膈上及膈下淋巴结、脾脏及胸腺。

5.3 再次LTx

对于药物及其他治疗手段无效的BOS患者,再次LTx仍是目前唯一可能有效的治疗选择。尽管如此,再次LTx的患者总体预后不佳,患者的1年、3年和5年生存率分别为64%、39%和21%,显著低于首次LTx患者的84%、71%和61%^[2]。值得注意的是,因BOS接受再次移植的特定患者群体其术后长期生存情况相对较好。Verleden等^[50]回顾性研究发现,该类患者术后1年、3年和5年生存率可分别提高至84%、67%和51%。但再次LTx患者仍有发生BOS的风险,临床需持续监测患者病情变化,并及时调整治疗策略。

6 潜在防治靶点

随着LTx技术不断进步,如何有效延缓BOS患者疾病进展、逆转病理改变,已成为当前临床关注的重点。近年来,BOS发病机制的深入研究推动了多个潜在防治靶点的发现,为治疗策略的优化提供了新方向。

表2总结了部分具有代表性的可用于治疗干预及预后评估的潜在靶点。其中,Treg细胞在维持免疫稳态、抑制移植免疫反应方面具有重要作用。CNI、CTLA4-Ig和IL-2抗体可通过降低Treg细胞水平,减轻纤维化与气道阻塞,而mTOR抑制剂、组蛋白去乙酰化酶抑制剂、低剂量IL-2及兔抗胸腺细胞球蛋白则可促进Treg细胞增殖,从而增强免疫调控能力。高纯度Treg细胞(CD4⁺CD127^{low}CD25⁺FOXP3⁺CD62^{hi}CCR7⁺T)可从外周血或脐带血中分离,并在移植早期使用,以提高免疫耐受水平^[12]。外泌体诱导调控作为BOS防治的新策略,已通过小分子抑制剂[如中性鞘磷脂酶2(neutral sphingomyelinase 2, nSMase2)抑制剂、盐酸丙咪嗪]在体外肺灌注试验进行探索,旨在改善器官功能^[51]。CO作为一种关键的内源性信号转导物质,具有抗炎和抗纤维化的作用,已有动物实验证明了其有效性,但由于其治疗窗狭窄,仍需在精准监测血氧饱和度的条件下开展临床试验^[52]。miR-27a-3p可通过抑制TGF- β 1/Smad通路减少成纤维细胞分化,并通过阻断TLR4/IRAK4信号抑制树突状细胞成熟,从而减轻纤维化和免疫反应。尽管该靶点在动物实验中显示良好前景,但目前尚无注册的临床试验,仍需进一步验证其长期安全性与疗效^[53]。另外,组织蛋白酶B、抗S100钙结合蛋白A8/A9抗体(S100A8/A9)、铁过载诱导的铁死亡也在相关研究中展现出一定前景^[54-56]。

多种生物标志物已被提出可用于早期识别BOS、预测疾病进展及评估疗效。如MSK1抑制剂、Fpr-1基因、NLRP3炎症小体相关分子、基于PI3K-AKT通路的TK-PQ药物、表达CD9的B细胞、POU2类因子1、A2MG、MMP-9、CTSL1及供体来源的游离DNA百分比(percentage of donor-derived cell-free DNA, %ddcfDNA)等,均被认为具有作为治疗靶点或预测指标的潜力^[19,57]。此外,肺组织中IV型胶原 α 5链(collagen type IV alpha 5 chain, COL4A5)的表达水平与肺功能参数和生存率显著相关,可作为潜在预后指标进行研究^[58]。Gal-9和

表2 潜在靶点的临床转化进展
Table 2 Clinical translation progress of potential targets

Target	Mechanism of action	Representative intervention
Treg cell	Inhibit allograft immune responses in transplanted lungs, promote immune tolerance	High-purity Treg cell infusion
Exosome regulation	Inhibit donor-derived exosome release, reduce damage-associated molecular patterns and pro-inflammatory signals	nSMase2 inhibitors, salt endocytosis
miR-27a-3p	Inhibit TGF-β/Smad pathway	Liposomal miR-27a-3p
Carbon monoxide	Inhibit ERK1/2 MAPK and mTORC1/2 signaling pathways	Inhaled CO(100-500 ppm)
Tissue plasminogen activator B	Inhibit collagen deposition	Tissue plasminogen activator B inhibitor
S100A8/A9	Block TLR4 signaling	Anti - S100A8/A9 monoclonal antibody(ABN-101)
Ferroptosis	Inhibit lipid peroxidation	Atomized deferoxamine(DFO)

KL-6 也被证实可协助区分 BOS 与 RAS 的潜在生物标志物, 具有临床鉴别诊断价值^[59]。

7 小 结

BOS 由于其病理生理过程不可逆、缺乏敏感的早期诊断手段及有效治疗措施, 仍是 LTR 术后死亡的重要原因, 严重影响患者远期预后与生活质量。文章综述了 BOS 的发病机制、危险因素、诊断方法、治疗进展及潜在防治靶点的最新研究进展, 旨在为后续研究提供理论参考。未来研究应进一步聚焦 BOS 发病机制的多维探索, 明确关键免疫通路与纤维化进程的分子调控网络; 同时, 加强新型药物及治疗靶点的筛选, 提升靶向干预的特异性与有效性。多通路靶向联合治疗策略或将成为提高疗效的重要方向。此外, 推进 BOS 的分层管理和个体化治疗也具有重要临床价值。基于基因型(如 TLR4 基因多态性)或免疫表型(如 DSA 阳性状态)进行 BOS 患者分型, 并据此制定精准治疗方案, 有望实现 BOS 患者的早期诊断与规范干预, 最终改善患者长期预后、降低移植相关死亡率。

利益冲突声明:

所有作者声明无利益冲突。

Conflict of Interests:

The authors declare no conflict of interests.

作者贡献声明:

乔焯甜负责论文书写、图片绘制、文献收集及修改; 吴波、李小杉负责资金获取和论文审核与监督。

Author's Contributions:

QIAO Yetian was responsible for writing the manuscript, creating the figures, collecting literature, and revising the paper. WU Bo and LI Xiaoshan were responsible for funding acquisi-

tion, as well as reviewing and supervising the manuscript.

[参考文献]

- [1] 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
- [2] SINGH T P, CHERIKH W S, HSICH E, et al. Graft survival in primary thoracic organ transplant recipients: a special report from the International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation[J]. J Heart Lung Transplant, 2023, 42(10): 1321-1333
- [3] KHUSH K K, CHERIKH W S, CHAMBERS D C, et al. The international thoracic organ transplant registry of the international society for heart and lung transplantation: thirty-sixth adult heart transplantation report-2019; focus theme: donor and recipient size match[J]. J Heart Lung Transplant, 2019, 38(10): 1056-1066
- [4] BISWAS R S, PANCHANATHAN R, WALIA R, et al. Lung retransplantation for chronic rejection: a single-center experience[J]. Ann Thorac Surg, 2018, 105(1): 221-227
- [5] KULKARNI H S, CHERIKH W S, CHAMBERS D C, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome-free survival after lung transplantation: an international society for heart and lung transplantation thoracic transplant registry analysis[J]. J Heart Lung Transplant, 2019, 38(1): 5-16
- [6] VERLEDEN G M, GLANVILLE A R, LEASE E D, et al. Chronic lung allograft dysfunction: definition, diagnostic criteria, and approaches to treatment-a consensus report

- from the pulmonary council of the ISHLT [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2019, 38(5): 493–503
- [7] CEBRIÀ I IRANZO M À, VOS R, VERLEDEN G M, et al. Evolution of functional exercise capacity in lung transplant patients with and without bronchiolitis obliterans syndrome: a longitudinal case - control study [J]. *Arch Bronconeumol Eng(Ed)*, 2019, 55(5): 239–245
- [8] VANSTAPEL A, VERLEDEN S E, VERBEKEN E K, et al. Beyond bronchiolitis obliterans: in-depth histopathologic characterization of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation [J]. *J Clin Med*, 2021, 11(1): 111
- [9] SMIRNOVA N F, RIEMONDY K, BUENO M, et al. Single-cell transcriptome mapping identifies a local, innate B cell population driving chronic rejection after lung transplantation [J]. *JCI Insight*, 2022, 7(18): e156648
- [10] SMIRNOVA N F, CONLON T M, MORRONE C, et al. Inhibition of B cell-dependent lymphoid follicle formation prevents lymphocytic bronchiolitis after lung transplantation [J]. *JCI Insight*, 2019, 4(3): e123971
- [11] YAMAKUCHI M, KIRKILES-SMITH N C, FERLITO M, et al. Antibody to human leukocyte antigen triggers endothelial exocytosis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(4): 1301–1306
- [12] KHAN M A, LAU C L, KRUPNICK A S. Monitoring regulatory T cells as a prognostic marker in lung transplantation [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1235889
- [13] DI CAMPLI M P, AZOUZ A, ASSABBAN A, et al. The mononuclear phagocyte system contributes to fibrosis in post-transplant obliterans bronchiolitis [J]. *Eur Respir J*, 2021, 57(3): 2000344
- [14] LIU Z Y, LIAO F Y, ZHU J H, et al. Reprogramming alveolar macrophage responses to TGF- β reveals CCR2⁺ monocyte activity that promotes bronchiolitis obliterans syndrome [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(19): e159229
- [15] SARAVANAN P B, KALIVARATHAN J, KHAN F, et al. Exosomes in transplantation: role in allograft rejection, diagnostic biomarker, and therapeutic potential [J]. *Life Sci*, 2023, 324: 121722
- [16] BANSAL S, ARJUNA A, PERINCHERI S, et al. Restrictive allograft syndrome vs. bronchiolitis obliterans syndrome: immunological and molecular characterization of circulating exosomes [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2022, 41(1): 24–33
- [17] 蒋冠宇, 陈思远, 徐永瑞, 等. 外泌体在肺移植排斥反应中的作用研究进展 [J]. *器官移植*, 2022, 13(4): 530–536
- JIANG G, CHEN S, XU Y, et al. Research progress on the role of exosome in rejection after lung transplantation [J]. *Organ Transplantation*, 2022, 13(4): 530–536
- [18] SURESHBABU A, FLEMING T, MOHANAKUMAR T. Autoantibodies in lung transplantation [J]. *Transpl Int*, 2019, 33(1): 41–49
- [19] BAZEMORE K, PERMPALUNG N, MATHEW J, et al. Elevated cell-free DNA in respiratory viral infection and associated lung allograft dysfunction [J]. *Am J Transplant*, 2022, 22(11): 2560–2570
- [20] SCHNEEBERGER P H H, ZHANG C Y K, SANTILLI J, et al. Lung allograft microbiome association with gastroesophageal reflux, inflammation, and allograft dysfunction [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 206(12): 1495–1507
- [21] PARULEKAR A D, KAO C C. Detection, classification, and management of rejection after lung transplantation [J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(Suppl 14): S1732–S1739
- [22] BOS S, MILROSS L, FILBY A J, et al. Immune processes in the pathogenesis of chronic lung allograft dysfunction: identifying the missing pieces of the puzzle [J]. *Eur Respir Rev*, 2022, 31(165): 220060
- [23] NELLORE A, HOUP J, KILLIAN J T, et al. Association between respiratory virus infection and development of *de novo* donor-specific antibody in lung transplant recipients [J]. *Viruses*, 2024, 16(10): 1574
- [24] LE PAVEC J, PRADÈRE P, GIGANDON A, et al. Risk of lung allograft dysfunction associated with *Aspergillus* infection [J]. *Transplant Direct*, 2021, 7(3): e675
- [25] HALPERN S E, GUPTA A, JAWITZ O K, et al. Safety and efficacy of an implantable device for management of gastroesophageal reflux in lung transplant recipients [J]. *J Thorac Dis*, 2021, 13(4): 2116–2127
- [26] HABERT P, CHETRIT E, COIFFARD B, et al. Early chest CT abnormalities to predict the subsequent occurrence of chronic lung allograft dysfunction [J]. *Insights Imaging*, 2023, 14(1): 154
- [27] 肖仁森, 赵丽, 郭丽娟, 等. 经支气管冷冻活检在肺移植术后并发症的诊断价值和安全性研究 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2024, 47(11): 1091–1096
- XIAO R, ZHAO L, GUO L, et al. Diagnostic value and safety of transbronchial cryobiopsy in postoperative complications after lung transplantation [J]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2024, 47(11): 1091–1096
- [28] GARCIA RUEDA J E, BOTERO BAHAMÓN J D, CARDONA PALACIO A, et al. Cryobiopsy as a diagnostic tool in lung transplantation: a case report [J]. *Cureus*, 2024, 16(9): e68554

- [29] DRISKEL M, HORSLEY A, FRETWELL L, et al. Lung clearance index in detection of post-transplant bronchiolitis obliterans syndrome[J]. *ERJ Open Res*, 2019, 5(4): 00164-02019
- [30] LEVY L, MOSHKELGOSHA S, HUSZTI E, et al. Pulmonary epithelial markers in phenotypes of chronic lung allograft dysfunction[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2023, 42(8): 1152-1160
- [31] SCHULTZ H H L, DAVIDSEN J R. Thoracic ultrasound in lung transplantation - insights in the field [J]. *Life (Basel)*, 2023, 13(3): 695
- [32] WALKUP L L, MYERS K, EL-BIETAR J, et al. Xenon-129 MRI detects ventilation deficits in paediatric stem cell transplant patients unable to perform spirometry [J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(5): 1801779
- [33] RAM S, VERLEDEN S E, BELL A J, et al. Quantitative CT correlates with local inflammation in lung of patients with subtypes of chronic lung allograft dysfunction [J]. *Cells*, 2022, 11(4): 699
- [34] KUBO Y, SUGIMOTO S, SHIOTANI T, et al. Percentage of low attenuation area on computed tomography detects chronic lung allograft dysfunction, especially bronchiolitis obliterans syndrome, after bilateral lung transplantation[J]. *Clin Transplant*, 2023, 37(11): e15077
- [35] VASILEVA A, HANAFI N, HUSZTI E, et al. Intra-subject variability in oscillometry correlates with acute rejection and CLAD post-lung transplant[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10: 1158870
- [36] KORDJAZY N, AMINI S. A review of the therapeutic potential of the cysteinyl leukotriene antagonist Montelukast in the treatment of bronchiolitis obliterans syndrome following lung and hematopoietic-stem cell transplantation and its possible mechanisms [J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2024, 18: 17534666241232284
- [37] VOS R, VANDEN EYNDE R, RUTTENS D, et al. Montelukast in chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2019, 38(5): 516-527
- [38] KRAHELSKI O, ALI I, NAMGOONG C, et al. Interventional anti-reflux management for gastro-oesophageal reflux disease in lung transplant recipients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Surg Endosc*, 2025, 39(1): 19-38
- [39] DELLGREN G, LUND T K, RAIVIO P, et al. Effect of once-per-day tacrolimus versus twice-per-day ciclosporin on 3-year incidence of chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation in Scandinavia (ScanCLAD): a multicentre randomised controlled trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2024, 12(1): 34-44
- [40] NEUROHR C, KNEIDINGER N, GHIANI A, et al. A randomized controlled trial of liposomal cyclosporine A for inhalation in the prevention of bronchiolitis obliterans syndrome following lung transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2022, 22(1): 222-229
- [41] SULIK H A, AL-SHAMMARI A S, SOLIMAN Y, et al. Efficacy of tacrolimus versus cyclosporine after lung transplantation: an updated systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis of randomized controlled trials[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2024, 80(12): 1923-1935
- [42] GLANVILLE A R, 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): 00185-02022
- [43] ERASMUS D B, DURAND N, ALVAREZ F A, et al. Feasibility and safety of low-dose mesenchymal stem cell infusion in lung transplant recipients [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2022, 11(9): 891-899
- [44] MALARD F, MOHTY M. Updates in chronic graft-versus-host disease management [J]. *Am J Hematol*, 2023, 98(10): 1637-1644
- [45] BENAZZO A, BAGNERA C, IUS F, et al. A European multi-center analysis of extracorporeal photopheresis as therapy for chronic lung allograft dysfunction[J]. *Transpl Int*, 2024, 36: 11551
- [46] BENAZZO A, CHO A, AUNER S, et al. Extracorporeal photopheresis for the prevention of rejection after lung transplantation: a prospective randomised controlled trial [J]. *Eur Respir J*, 2025, 65(2): 2400733
- [47] FISHER A J, WHITE M, GOUDIE N, et al. Extracorporeal photopheresis (ECP) in the treatment of chronic lung allograft dysfunction (CLAD): a prospective, multicentre, open-label, randomised controlled trial studying the addition of ECP to standard care in the treatment of bilateral lung transplant patients with CLAD (E-CLAD UK) [J]. *BMJ Open Respir Res*, 2024, 11(1): e001995
- [48] GENG-CAHUAYME A A A, SÁEZ-GIMÉNEZ B, ALTABAS-GONZÁLEZ M, et al. Efficacy and safety of total lymphoid irradiation in different chronic lung allograft dysfunction phenotypes [J]. *Clin Transplant*, 2023, 37(2): e14891
- [49] LEBEER M, KAES J, LAMBRECH M, et al. Total lymphoid irradiation in progressive bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation: a single-center experience and review of literature [J]. *Transpl Int*, 2020, 33

- (2): 216–228
- [50] VERLEDEN S E, TODD J L, SATO M, et al. Impact of CLAD phenotype on survival after lung retransplantation: a multicenter study [J]. *Am J Transplant*, 2015, 15(8): 2223–2230
- [51] RENAUD-PICARD B, MOSHKELGOSHA S, BERRA G, et al. Detailed cellular and spatial characterization of chronic lung allograft dysfunction using imaging mass cytometry [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2025, 44(1): 118–124
- [52] AOKI Y, WALKER N M, MISUMI K, et al. The mitigating effect of exogenous carbon monoxide on chronic allograft rejection and fibrosis post - lung transplantation [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2023, 42(3): 317–326
- [53] DONG M, WANG X, LI T, et al. miR-27a-3p alleviates lung transplantation-induced bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) via suppressing Smad-mediated myofibroblast differentiation and TLR4-induced dendritic cells maturation [J]. *Transpl Immunol*, 2023, 78: 101806
- [54] MORRONE C, SMIRNOVA N F, JERIDI A, et al. Cathepsin B promotes collagen biosynthesis, which drives bronchiolitis obliterans syndrome [J]. *Eur Respir J*, 2021, 57(5): 2001416
- [55] SHIMIZU D, OKAZAKI M, SUGIMOTO S, et al. Inhibiting S100A8/A9 attenuates airway obstruction in a mouse model of heterotopic tracheal transplantation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 629: 86–94
- [56] ZHOU L, HOU Y F, PAN X F, et al. Trichosanthin-derived peptide Tk-PQ attenuates immune rejection in mouse tracheal allotransplant model by suppressing PI3K-Akt and inducing type II immune polarization [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 125(Pt A): 111081
- [57] NIROOMAND A, GHAI DAN H, HALLGREN O, et al. Corticotropin releasing hormone as an identifier of bronchiolitis obliterans syndrome [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 8413
- [58] ARMATI M, CATTELAN S, GUERRIERI M, et al. Collagen type IV alpha 5 chain in bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplant: the first evidence [J]. *Lung*, 2023, 201(4): 363–369
- [59] BERASTEGUI C, GÓMEZ - OLLÉS S, MENDOZA - VALDERREY A, et al. Use of serum KL-6 level for detecting patients with restrictive allograft syndrome after lung transplantation [J]. *PLoS One*, 2020, 15(1): e0226488
- (收稿: 2025-07-31; 修回: 2025-11-25; 录用: 2025-11-27)
(本文编辑: 蒋 莉)

欢迎投稿 欢迎订閱