

# UpToDate 临床顾问

Official reprint from UpToDate®

www.uptodate.com © 2022 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved. 京 ICP 证 110182 号 | (京)-经营性-2020-0045



## 自体造血干细胞移植后的肺部并发症

**Authors:** Robert J Kaner, MD, Dana Zappetti, MD

**Section Editors:** Talmadge E King, Jr, MD, Robert S Negrin, MD

**Deputy Editor:** Helen Hollingsworth, MD

翻译: 肖扬, 主任医师

我们的所有专题都会依据新发表的证据和[同行评议过程](#)而更新。

文献评审有效期至: 2022-01. | 专题最后更新日期: 2021-10-08.

There is a newer version of this topic available in [English](#). 该主题有一个新的[英文版本](#)。

### 引言

自体造血干细胞移植(hematopoietic cell transplantation, HCT)越来越常用, 尤其是作为对复发性淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤、生殖细胞肿瘤和神经母细胞瘤大剂量化疗后的补救性治疗。已介绍了这类治疗的多种肺部并发症, 可发生在移植后早期(30日内或植活前), 或晚期(>1个月或植活后)。这种区分可指导这些疾病的鉴别诊断和临床评估。

本专题中HCT泛指任何来源的祖细胞移植, 如骨髓、外周血、脐带血。否则将具体说明祖细胞的来源, 如自体外周血祖细胞(peripheral blood progenitor cell, PBPC)移植。(参见 [“造血干细胞的来源”](#))

严重的肺部并发症是HCT后出现并发症和死亡的主要原因[1]。本专题将总结自体HCT的肺部并发症。[异基因HCT](#)的肺部并发症见其他专题。(参见 [“异基因造血干细胞移植后的肺部并发症病因”](#))

### 自体HCT技术

自体HCT是指, 先采集患者的造血祖细胞、再给予针对基础恶性肿瘤的大剂量化疗, 之后回输造血祖细胞。以前是在患者全身麻醉下多次穿刺髂嵴以获得自体骨髓。但目前大多数移植中心仅使用通过给予造血生长因子动员的PBPC进行自体移植。这些细胞通过白细胞单采术收集, 不需全身麻醉。(参见 [“造血干细胞的来源”](#))

### 与异基因HCT比较

自体HCT与异基因HCT的肺部并发症有很多表现相同，但也有重要差异。(参见 [“异基因造血干细胞移植后的肺部并发症病因”](#))

- 自体移植基本不会出现移植细胞与宿主细胞之间的相互作用。因此，移植物排斥反应和移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)不显著，无需预防和治疗。净效应是移植后对药物免疫抑制的需求较小。
- 自体移植后很少发生巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染相关的移植后肺炎，而其在异基因移植后发生率很高。
- 某些其他机会性感染在自体移植后非常罕见，如刚地弓形虫(*Toxoplasma gondii*)[\[2,3\]](#)。

自体移植和异基因移植后4-6周内可发生感染性并发症，其主要原因是中性粒细胞减少所致的细菌和真菌感染。

两类HCT情况下，使用化疗和放疗(特别是对胸部)对基础恶性肿瘤进行强化治疗都使患者易发生严重的非感染性移植后肺部并发症，包括弥漫性肺泡出血(diffuse alveolar hemorrhage, DAH)、特发性肺炎综合征(idiopathic pneumonia syndrome, IPS)，以及药物或放疗毒性。

## 存在呼吸系统症状或体征患者的评估方法

评估自体HCT后肺部并发症时，首先考虑肺部病变发生的时间(如，HCT后早期或晚期)、胸片的表现(如，无异常、局灶性阴影或弥漫性阴影)，以及以下特征：

- 某些感染的风险基于移植前的血清学状态[如，CMV、单纯疱疹病毒(Herpes simplex virus, HSV)、HIV、水痘-带状疱疹病毒(varicella-zoster virus, VZV)、EB病毒、弓形虫病]、既往暴露情况(如，猫、鸟、分枝杆菌、地方性真菌)、当前及既往使用的免疫抑制药物(如，[甲氨蝶呤](#)、[环磷酰胺](#)、[白消安](#)、糖皮质激素)，以及病原体的预防史([图 1](#))。细菌感染约占自体HCT肺部并发症的20%，而真菌感染占4%[\[1\]](#)。HCT后的呼吸系统感染详见其他专题。(参见 [“造血干细胞移植后感染概述”](#)和 [“免疫功能受损患者发热伴肺部浸润的概述”](#))
- 用于治疗基础恶性肿瘤或预处理方案中包括的放疗史，包括时间、剂量和放射野，因为放射性肺炎是呼吸系统症状和体征的潜在原因。(参见 [“放射性肺损伤”](#))
- 移植前治疗原发疾病期间或预处理方案中使用了可引起肺毒性的药物(参见 [“与全身抗肿瘤治疗有关的肺毒性：临床表现、诊断与治疗”](#)和 [“抗肿瘤治疗相关的肺毒性：细胞毒性药物”](#))

自体HCT肺部并发症的初始评估通常包括实验室检查[如，全血细胞计数，脑钠肽(brain natriuretic protein, BNP)，血培养，以及针对病毒、真菌和军团菌感染的外周血和尿液检查]，以及胸片；常常也行胸部CT。疾病的严重程度和起病速度(如，发热、呼吸过速、低氧血症、白细胞计数)和影像学检查所示受累的类型/范围有助于指导后续评估：

- **呼吸困难而胸片正常**—呼吸困难逐渐起病而胸片正常的患者应接受全面的肺功能测定，包括通过血氧测定或动脉血气分析评估气体交换情况。若肺功能测定发现异常，应行胸部高分辨率CT(high resolution computed tomography, HRCT)，以寻找胸片上不明显、但可提示早期间质性肺疾病的细微肺实质改变。
- **弥漫性肺部阴影**—若影像学检查显示患者肺部弥漫性阴影，通常需要进一步评估以确定病因，如感染、误吸、心力衰竭、液体过剩、弥漫性肺泡损伤、植入综合征(engraftment syndrome)、DAH；IPS是排除性诊断。检查项目通常包括微生物学检测、血浆N末端-脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)浓度，还可行超声心动图。

几乎所有发热的HCT受者都要接受广谱抗生素经验性治疗，直到识别出致病微生物或确定其他诊断。应根据特定感染的风险和该机构的药敏特点选择经验性治疗( [图 1](#))。(参见 [“造血干细胞移植后感染概述”](#)和 [“免疫功能受损患者发热伴肺部浸润的概述”](#)，关于‘选择初始治疗’一节)

对诊断不明确的患者，尤其是病情进展迅速时，应进行支气管镜加支气管肺泡灌洗(bronchoalveolar lavage, BAL)[[4,5](#)]。经支气管活检联合BAL是否有额外诊断价值，目前尚存争议[[4,6](#)]。

如果经支气管镜不能做出诊断并且经验性抗菌治疗无效，应强烈考虑外科肺活检，通常经电视胸腔镜手术(video-assisted thoracoscopic surgery, VATS)进行。VATS做出的诊断可改变治疗，但结局是否会改善尚存争议[[7](#)]。

- **局灶性或结节状肺部阴影**—存在局灶性或结节状肺部阴影的患者更可能存在细菌或真菌感染。应进行血培养和针对半乳糖甘露聚糖和 $\beta$ -D-葡聚糖的血清学检测。通常可尝试使用经验性抗生素(根据当地药敏特点)，还可联用抗真菌药物；数日后如治疗无效，可行支气管镜或其他诊断性操作。(参见 [“造血干细胞移植后感染概述”](#)，关于‘肺炎’一节)

## 早期并发症

自体HCT后数周内，非感染性和感染性肺部疾病发生率大致相当[[1,8](#)]。需要机械通气的急性呼吸衰竭病因通常为DAH、细菌或真菌感染、心源性或非心源性肺水肿，以及IPS。儿童中病毒感染引起急性呼吸衰竭的情况比成人中更常见[[9](#)]。尽管在HCT后数周内IPS可引起呼吸衰竭，但这更常见于更后期。(参见下文‘[特发性肺炎综合征](#)’)

成人和儿童中HCT后急性呼吸衰竭的死亡率均很高。不过，需要积极的诊断方法和尝试机械通气；在一项研究中，HCT后出现急性低氧性呼吸衰竭的患者中12%存活[[10](#)]。(参见 [“重症监护病房中癌症患者的预后”](#)，关于‘预后的预测指标’一节)

**植活前呼吸系统感染** — 自体HCT后数周内的呼吸系统感染主要由细菌或真菌所致，通常与中性粒细胞减少有关；病毒性肺炎较少见[[1](#)]。移植后1个月内的细菌感染常由革兰阴性菌或葡萄球菌或链球菌所致。已在免疫功能受损的宿主中报道过耐万古霉素的革兰阳性菌，包括金黄色葡萄球菌。肺部感

染的经验性抗生素治疗应考虑到具体医疗机构的药敏特点，以覆盖这些微生物及其他耐药菌。(参见[“造血干细胞移植后感染概述”](#))

尽管与异基因HCT相比，自体HCT后较少发生真菌病(如曲霉菌、假丝酵母菌)，但对长期中性粒细胞减少或者先前使用糖皮质激素治疗的患者，都应怀疑有这种可能，尤其是胸片出现结节状阴影时。胸部CT扫描对发现真菌感染比平片更敏感，因为在胸片可见结节前CT可能已经显示出结节。结节伴周围毛玻璃影(晕轮征)强烈提示存在真菌。(参见[“侵袭性曲霉菌病的流行病学和临床表现”](#)、[关于‘影像学检查’一节](#)和[“造血干细胞移植后感染概述”](#)、[关于‘肺炎’一节](#)和[“成人假丝酵母菌菌血症和侵袭性假丝酵母菌病的临床表现与诊断”](#)和[“侵袭性曲霉菌病的诊断”](#))

自体HCT后，地方性真菌感染较少见，毛霉菌病罕见。(参见[“造血干细胞移植后感染概述”](#)、[关于‘肺炎’一节](#)和[“毛霉菌病\(接合菌病\)”](#))

耶氏肺孢子菌(*Pneumocystis jirovecii*，也称为卡氏肺孢子菌、*P. carinii*)肺炎和HSV感染可发生在植活前期，但通常比异基因HCT后更少见。骨髓移植后肺部感染的大多数研究都侧重于接受异基因移植的患者，所以自体移植后感染的相关文献较少。(参见[“造血干细胞移植受者感染的预防”](#)、[关于‘针对肺孢子菌的预防性治疗’一节](#)和[“异基因造血干细胞移植后的肺部并发症病因”](#)、[关于‘肺部感染’一节](#)和[“造血干细胞移植后感染概述”](#)、[关于‘肺炎’一节](#))

**误吸** — 吸入性肺炎的风险升高，原因包括用阿片类药物治疗相关疼痛和黏膜炎(HCT的常见并发症)。误吸可进展为非感染性急性呼吸窘迫综合征或肺炎。(参见[“造血干细胞移植的早期并发症”](#))

**肺水肿** — 自体HCT后的肺水肿包括心源性和非心源性，其病因可能有多种因素。自体HCT后并发急性肺水肿的患者约占5%<sup>[1]</sup>，但致命性心力衰竭发生率不到1%<sup>[11]</sup>。心力衰竭的危险因素包括：

- 使用大剂量**环磷酰胺**(用于多种预处理方案)治疗后可发生急性心脏毒性。在已有心功能不全的患者中这个问题特别突出，但移植前心功能正常的患者在自体HCT后也可发生亚临床心功能不全。(参见[“确定适合自体造血干细胞移植的患者”](#)、[关于‘心脏疾病’一节](#))
- 既往使用葱环类药物可致慢性心脏毒性，这可能仅在患者移植后不久、接受大量静脉补液后才在临床逐渐显现。
- 全身放疗可促进既存心脏病的患者发生心力衰竭。此外，患者心脏可能既往代偿良好但功能不全，而间发性感染和贫血会增加其心脏负荷。
- 胸膜心包炎可能继发于先前的放疗，这很少发生，但可伴心包填塞。

感染、误吸、DAH、植入综合征或输血均可引起非心源性肺水肿。有罕见病例在输注自体骨髓后不久即因非心源性肺水肿出现心搏骤停<sup>[11-13]</sup>。(参见[“成人急性呼吸窘迫综合症的流行病学、病理生理学、病理学及病因”](#)、[关于‘病因及诱发因素’一节](#)和[“误吸”](#)和[“弥漫性肺泡出血”](#)和[“植入综合征和PERDS”](#)和[“输血相关急性肺损伤”](#))

**植入综合征和PERDS** — 如果患者在自体HCT后9-16日出现发热和皮疹，通常怀疑为植入综合征。植入综合征的发生率取决于所用标准、需要HCT的基础疾病和HCT前使用的化疗药物；报道的发生

率范围为12%-60%，但症状严重到需要考虑治疗的患者比例可能要低得多[14-16]。

植入综合征的肺部病变称为围植入期呼吸窘迫综合征(peri-engraftment respiratory distress syndrome, PERDS)，自体HCT中的发生率为3%-5%[1,17]。PERDS通常是指，中性粒细胞植活5日内出现发热和低氧血症(呼吸室内空气时脉搏血氧饱和度<90%)和/或肺部阴影，且无感染、无液体过剩且无心功能不全[1,17]。然而，尚未充分确定该综合征的确切标准：有些系列标准要求与中性粒细胞恢复存在密切的时间关系(如发生在外周血中性粒细胞恢复的1-5日内)[14,18]，而其他标准没有要求该综合征的发生与中性粒细胞恢复之间的关系[16]。

PERDS与发生在HCT后中性粒细胞恢复期间的毛细血管通透性增加有关[14,15,19,20]，原因是促炎细胞因子的释放，如IL-2、TNF  $\alpha$ 、IFN  $\gamma$ 、IL-8和IL-6、巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)，以及促红细胞生成素的释放，这一现象先于中性粒细胞植活[16]。

- **临床表现**—临床表现包括非感染性发热(>38.3°C)、类似急性GVHD的斑丘疹、影像学示弥漫性肺部阴影，以及腹泻[14]。发病的中位时间是移植后11日。常伴有体重增加、水肿、腹水、低白蛋白血症。PERDS患者中，11%-37%的在初始胸片检查时可见弥漫性阴影[15,21]，大约1/3还存在DAH[17,22]。
- **评估**—通常进行BAL来排除感染以及评估DAH。即使无感染，BAL也可发现以中性粒细胞为主[17]。由于血小板减少，通常禁止行经支气管活检。
- **处理**—应进行相应的培养，并常给予经验性抗生素治疗。对于不存在重度呼吸系统受损的植入综合征患者(见上文PERDS的标准)，很少需要全身性糖皮质激素[14-16]。然而，对于符合PERDS这些标准的患者，通常要开始全身性糖皮质激素治疗。尚不明确糖皮质激素治疗的最佳剂量和疗程，报道的剂量范围从泼尼松0.5-10mg/(kg·d)到甲泼尼龙1mg/(kg·12h)[1,15,18]，临床起效后，糖皮质激素逐渐减量至停药，通常用7-10日。通常在给予糖皮质激素后迅速退热(1-2日内)。

报道的PERDS死亡率约为26%[17,22]。

**弥漫性肺泡出血** — 自体HCT患者中约有2%并发DAH，病因可为与感染性、也可为非感染性，如围植入期综合征[1,23]。其死亡率很高。及时诊断很重要，因为回顾性研究表明糖皮质激素治疗可改善结局(见下文)。DAH诊断和治疗的一般方法见其他专题。(参见“[弥漫性肺泡出血综合征](#)”)

DAH患者通常在自体HCT后2周内出现呼吸急促、呼吸困难和/或低氧血症[24]。严重咯血者少见，一项研究中的发生率仅为15%[22]。症状和体征可迅速进展，通常发生在不到48小时。

胸片通常显示单个或多个斑片状毛玻璃样阴影或实变影，随后越来越广泛( [影像 1](#))。最初累及肺中央部分，尤其是中、下肺区域[25]。影像学表现可先于症状数日出现。胸部CT发现肺泡出血比胸片更敏感，通常显示弥漫性毛玻璃影或实变影，主要在中部肺野[26]。

做出推定诊断需BAL有典型的诊断性结果，即灌洗液血性逐渐加重和/或染色显示含铁巨噬细胞 $\geq 20\%$ ，并排除真菌和其他感染[1]。(参见“[弥漫性肺泡出血综合征](#)”，关于“[支气管肺泡灌洗](#)”一节)



尚不完全明确自体HCT中DAH的病理生理学[27]。血小板减少或存在凝血功能障碍与DAH的发生并不直接相关，但目前的做法是在出现这些异常时予以纠正。尽管仍不明确肺出血的发病机制，但已发现潜在危险因素：

- 在移植前胸部接受外照射治疗大块病变的淋巴瘤患者，移植后出血的发生率增加[28]。然而，这不应该妨碍有胸部病变的淋巴瘤患者接受自体HCT，因为与没有肺部病变的淋巴瘤患者相比，前者的总体无复发生存率并未降低[29]。
- 一项研究发现移植前气道炎症与移植后肺出血风险增加有关；气道炎症的评估标准是BAL首次回收液的中性粒细胞和/或嗜酸性粒细胞的百分比增加[30]。
- 一项混杂病例系列研究纳入自体HCT和异基因HCT，多变量分析中会增加DAH可能性的危险因素包括肾功能障碍(血尿素氮>40mg/dL或肌酐>1.5mg/dL)、血小板减少(血小板计数<60×10<sup>9</sup>/L)，以及联合使用[白消安/氟达拉滨](#)或[美法仑/氟达拉滨](#)进行预处理[31]。

肺出血后的生存状况欠佳，尤其是发生呼吸衰竭需要机械通气的患者和伴感染的患者[28,31]。尚不明确自体HCT情况下DAH的最佳治疗，但个案报道和回顾性报道表明当病因为非感染性时，使用全身性糖皮质激素治疗能改善患者的生存情况[31-33]。例如，一项回顾性研究中，43例使用了大剂量[甲泼尼龙](#)治疗的患者生存率显著更高(33% vs 使用小剂量或不使用糖皮质激素组9%)[33]。

鉴于未得到治疗的出血患者死亡率很高，通常在充分排除感染后给予全身性糖皮质激素，但要知道目前有效性数据有限。常规治疗方案是先用0.5-1g/d的[甲泼尼龙](#)静脉冲击数日，随后改口服[泼尼松](#)，并用约2周快速减量至停药[31]。

已有静脉和支气管内给予重组人凝血因子VIIa治疗DAH的报道，但经验有限。不推荐DAH后超适应症使用重组因子VIIa治疗，除非作为临床试验的一部分。此内容详见其他专题。(参见[“重组凝血因子VIIa的临床应用、用法用量和不良反应”](#)，[关于‘肺出血’一节](#))

## 晚期并发症

晚期肺部并发症是指在自体HCT后>1个月才发生的疾病。

**呼吸系统感染** — 这个阶段发生的呼吸系统感染常由细菌和真菌引起，甚至在初始中性粒细胞减少已经恢复后。这些感染可能与特异性抗体产生不足以及其他更细微的免疫异常有关。对于经验性抗生素治疗无效的持续性肿块样病变，应评估是否为局灶性真菌或分枝杆菌疾病，但鉴别诊断还应包括复发性和新发原发性恶性肿瘤。(参见[“造血干细胞移植后感染概述”](#)，[关于‘肺炎’一节](#))

结核感染和非典型分枝杆菌感染也可发生在这一阶段。虽然在背景患病率低(<1%)的情况下罕见，但在来自背景患病率高人群的患者中分枝杆菌感染的发生率可达5%[34]。这种情况下使用抗分枝杆菌药物治疗很有效。

自体HCT后肺部可发生病毒感染，但由于免疫抑制程度更轻，其并发症发病率和死亡率低于异基因移植后。例如，CMV可引起间质性肺炎[35]。(参见[“异基因造血干细胞移植后的肺部并发症病因”](#)，

## [关于‘肺部感染’一节\)](#)

自体HCT后晚期并发症还包括其他呼吸道病毒感染，如HSV、VZV(停用[阿昔洛韦](#)预防性治疗后)，以及流感病毒。与异基因HCT治疗的患者相比，自体移植后腺病毒和呼吸道合胞病毒肺部感染罕见。

**肺功能检查异常** — 接受自体移植患者的肺功能检查通常显示肺弥散量和肺总量较移植前下降，但是许多肺功能异常的患者没有症状[36-39]。观察到的肺功能下降通常是由于移植前使用大剂量化疗，特别是如果用了[卡莫司汀](#)[40,41]，但也可能是基础恶性肿瘤复发所致。(参见下文‘[化疗和/或放疗所致毒性](#)’和“[亚硝脲类诱导的肺损伤](#)”和“[环磷酰胺肺毒性](#)”)

**特发性肺炎综合征** — IPS是一种综合征，特征为无下呼吸道感染的情况出现肺炎症状和体征伴广泛肺泡损伤，自体HCT后的发生率为1%-5%，该比例远低于异基因HCT后[1,42-44]。发病中位时间为移植后63日，范围为7-336日[42,45-47]。(参见“[异基因造血干细胞移植后的肺部并发症病因](#)”，[关于‘特发性肺炎综合征’一节\)](#)

自体HCT后发生IPS患者的预后一般比异基因HCT后发生IPS的患者要好。病情可自发改善，但是大多数患者在排除感染后接受了经验性口服糖皮质激素治疗。IPS的治疗详见其他专题。(参见“[异基因造血干细胞移植后的肺部并发症病因](#)”，[关于‘特发性肺炎综合征’一节\)](#))

**化疗和/或放疗所致毒性** — 先前化疗、放疗和/或移植前预处理方案共同造成的肺毒性可能在移植后不久在临床上逐渐显现[48]。肺炎是含[卡莫司汀](#)(BCNU)大剂量化疗方案的明确并发症。在222例接受[环磷酰胺](#)+BCNU+[依托泊苷](#)(VP-16)预处理方案的患者中，22%发生了肺炎[47]，肺炎的危险因素包括既往纵隔照射、BCNU总剂量>1000mg，以及年龄<54岁。

一项研究纳入使用大剂量[环磷酰胺](#)/[顺铂](#)/BCNU后接受自体HCT治疗的乳腺癌患者，到移植后18周，平均一氧化碳弥散量(diffusing capacity for carbon monoxide, DLCO)下降超过30%[40]。有症状的患者接受糖皮质激素治疗([泼尼松](#)60mg/d，连用2周，随后用6周逐渐减量至停药)后，DLCO提高了17%。

患者通常表现为发热、呼吸困难、咳嗽和低氧血症。胸片可显示斑片状或弥漫性混合的网状和毛玻璃样影。活检结果不具特异性，包括弥漫性肺泡损伤、II型肺泡上皮细胞异型性及增生、间质性肺炎，以及间质增厚伴早期纤维化。通常存在轻微的急性炎症。

在充分排除感染后，通常使用糖皮质激素[如，[泼尼松](#)1-2mg/(kg·d)]治疗抗肿瘤药物或放疗诱导的肺毒性。但尚无前瞻性研究证实糖皮质激素在这种情况下的有效性[44]。(参见“[放射性肺损伤](#)”和“[环磷酰胺肺毒性](#)”和“[白消安诱发的肺损伤](#)”和“[亚硝脲类诱导的肺损伤](#)”)

发生终末期肺纤维化的患者若在列入移植等待名单之前2-5年内无恶性肿瘤复发的证据，则可能适合肺移植。(参见“[肺移植受者选择的一般指南](#)”，[关于‘恶性肿瘤’一节\)](#)

**闭塞性细支气管炎** — 尽管自体HCT后很少出现阻塞性气道疾病，但已有致死性闭塞性细支气管炎的报道[49,50]。(参见“[异基因造血干细胞移植后的肺部并发症病因](#)”，[关于‘气流阻塞与闭塞性细支气管炎’一节\)](#)

**心脏和肺血管** — 心力衰竭、心包炎以及血栓栓塞性疾病均属于自体HCT后晚期肺部并发症的鉴别诊断。

心力衰竭的原因可为共存的心脏疾病、也为先前化疗或心脏照射。(参见上文‘[肺水肿](#)’)

由先前照射或[西罗莫司](#)免疫抑制所致的心包炎可表现为呼吸困难和低氧血症，如果没有发现心包填塞则可能危及生命[51]。

血栓栓塞性疾病最常见于导管相关的血栓形成患者[52]。需要通过多普勒超声或CT肺血管造影显示血栓以确诊。

**恶性肿瘤** — 自体HCT后原发恶性肿瘤复发的风险各异，取决于HCT的初始适应证[53]，第二原发恶性肿瘤也可造成晚期肺部并发症[53]。

## 预测并发症

年龄较大的患者以及既往有肺功能异常的患者在HCT后发生肺部并发症的风险似乎增加。年龄较大、第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV<sub>1</sub>)降低(≤80%预计值)及DLCO降低(<50%预计值)均会增加风险，但尚不明确预测个体患者风险的最佳方法[54-56]。一般说来，DLCO≤50%预计值(校正了贫血)是不适合移植的标准。行自体HCT的移植前患者评估详见其他专题。(参见“[确定适合自体造血干细胞移植的患者](#)”)

## 总结与推荐

- 已知在自体造血干细胞移植(HCT)后可出现多种感染性和非感染性肺部并发症，可发生在移植后早期(数周内)或晚期(>1个月)。(参见上文‘[引言](#)’)
- 与异基因HCT相比，自体HCT时基本不会发生移植细胞和宿主细胞之间的相互作用。因此，不需要防治移植物排斥反应和移植物抗宿主病(GVHD)，也较少进行药物免疫抑制。(参见上文‘[与异基因HCT比较](#)’)
- 自体HCT后早期粒细胞减少期发生的感染多为革兰阳性和革兰阴性需氧菌所致；早发和迟发感染的病因均很少为真菌和病毒(<5%)；移植后晚期可出现分枝杆菌感染( [图 1](#))。(参见上文‘[植活前呼吸系统感染](#)’和‘[呼吸系统感染](#)’和“[造血干细胞移植后感染概述](#)”)
- 自体HCT的早期非感染性肺部并发症包括：误吸、急性肺水肿、植入综合征、弥漫性肺泡出血(DAH)，以及放疗或化疗的毒性。迟发肺部并发症包括：肺功能测定显示限制性异常、特发性肺炎综合征(IPS)、抗肿瘤药物所致慢性肺毒性、闭塞性细支气管炎(罕见)，以及原发恶性肿瘤复发或出现第二原发恶性肿瘤。(参见上文‘[早期并发症](#)’和‘[晚期并发症](#)’)
- 自体HCT后肺部并发症的初始评估通常包括实验室检查[如，全血细胞计数、脑钠肽(BNP)、血培养、以及针对病毒、真菌、军团菌感染的外周血和尿液检查]，以及胸片。其他检查取决于



以下因素：症状出现的时间、疾病的严重程度和起病速度，以及胸片表现。(参见上文[‘存在呼吸系统症状或体征患者的评估方法’](#))

- 几乎所有发热的HCT受者都要接受广谱抗生素经验性治疗，直到识别出致病性微生物或确定其他诊断。根据特定感染的风险和特定机构的药敏特点，来选择经验性治疗。(参见上文[‘存在呼吸系统症状或体征患者的评估方法’](#))
- 呼吸困难逐渐起病而胸片正常的患者应接受全面的肺功能测定，包括评估气体交换情况，如脉搏血氧测定。如果肺功能检查异常或有气体交换受损证据，随后应进行高分辨率CT(HRCT)扫描，以寻找细微的间质性疾病。存在呼吸困难但未得出诊断的患者应行超声心动图，以寻找有无心功能不全。(参见上文[‘存在呼吸系统症状或体征患者的评估方法’](#))
- 有局灶性肺部阴影的患者通常可尝试经验性抗生素治疗，有时还可联用抗真菌药物；若无效，数日后行支气管镜检查或其他诊断性操作。(参见上文[‘存在呼吸系统症状或体征患者的评估方法’](#))
- 影像学检查示弥漫性肺部阴影的患者应行支气管镜加支气管肺泡灌洗(BAL)；进行连续灌洗以排除肺出血，并将样本送细胞学和微生物学分析。如果经支气管镜检查不能做出诊断并且经验性治疗无效，则应强烈考虑外科肺活检。(参见上文[‘存在呼吸系统症状或体征患者的评估方法’](#))
- 排除了感染、心力衰竭和液体过剩之后，发生围植入期呼吸窘迫综合征(PERDS)、弥漫性肺泡出血(DAH)、特发性肺炎综合征(IPS)或疑似药物或放疗所致毒性的患者，通常会接受全身性糖皮质激素治疗，但支持这种治疗的证据有限。(参见上文[‘植入综合征和PERDS’](#)和[‘弥漫性肺泡出血’](#)和[‘化疗和/或放疗所致毒性’](#)和[‘特发性肺炎综合征’](#))
- 自体HCT后DAH或急性肺水肿导致急性呼吸衰竭时，常常需要短期无创通气或插管加机械通气的支持。其中需要长时间机械通气的呼吸衰竭患者通常预后差。(参见[“重症监护病房中癌症患者的预后”](#)、[关于‘预后的预测指标’一节](#))

使用UpToDate临床顾问须遵循[用户协议](#)。

## 参考文献

1. [Afessa B, Abdulai RM, Kremers WK, et al. Risk factors and outcome of pulmonary complications after autologous hematopoietic stem cell transplant. Chest 2012; 141:442.](#)
2. [Slavin MA, Meyers JD, Remington JS, Hackman RC. Toxoplasma gondii infection in marrow transplant recipients: a 20 year experience. Bone Marrow Transplant 1994; 13:549.](#)
3. [Geissmann F, Derouin F, Marolleau JP, et al. Disseminated toxoplasmosis following autologous bone marrow transplantation. Clin Infect Dis 1994; 19:800.](#)
4. [Patel NR, Lee PS, Kim JH, et al. The influence of diagnostic bronchoscopy on clinical outcomes comparing adult autologous and allogeneic bone marrow transplant patients. Chest 2005; 127:1388.](#)

5. [Gilbert CR, Lerner A, Baram M, Awsare BK. Utility of flexible bronchoscopy in the evaluation of pulmonary infiltrates in the hematopoietic stem cell transplant population -- a single center fourteen year experience. Arch Bronconeumol 2013; 49:189.](#)
6. [Jain P, Sandur S, Meli Y, et al. Role of flexible bronchoscopy in immunocompromised patients with lung infiltrates. Chest 2004; 125:712.](#)
7. [Hayes-Jordan A, Benaim E, Richardson S, et al. Open lung biopsy in pediatric bone marrow transplant patients. J Pediatr Surg 2002; 37:446.](#)
8. [Kotloff RM, Ahya VN, Crawford SW. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170:22.](#)
9. [Todd K, Wiley F, Landaw E, et al. Survival outcome among 54 intubated pediatric bone marrow transplant patients. Crit Care Med 1994; 22:171.](#)
10. [Bojko T, Notterman DA, Greenwald BM, et al. Acute hypoxemic respiratory failure in children following bone marrow transplantation: an outcome and pathologic study. Crit Care Med 1995; 23:755.](#)
11. [Murdych T, Weisdorf DJ. Serious cardiac complications during bone marrow transplantation at the University of Minnesota, 1977-1997. Bone Marrow Transplant 2001; 28:283.](#)
12. [Rapoport AP, Rowe JM, Packman CH, Ginsberg SJ. Cardiac arrest after autologous marrow infusion. Bone Marrow Transplant 1991; 7:401.](#)
13. [Corso S, Vukelja SJ, Wiener D, Baker WJ. Diffuse alveolar hemorrhage following autologous bone marrow infusion. Bone Marrow Transplant 1993; 12:301.](#)
14. [Maiolino A, Biasoli I, Lima J, et al. Engraftment syndrome following autologous hematopoietic stem cell transplantation: definition of diagnostic criteria. Bone Marrow Transplant 2003; 31:393.](#)
15. [Carreras E, Fernández-Avilés F, Silva L, et al. Engraftment syndrome after auto-SCT: analysis of diagnostic criteria and risk factors in a large series from a single center. Bone Marrow Transplant 2010; 45:1417.](#)
16. [Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, et al. Peripheral blood stem cell transplant for POEMS syndrome is associated with high rates of engraftment syndrome. Eur J Haematol 2008; 80:397.](#)
17. [Capizzi SA, Kumar S, Huneke NE, et al. Peri-engraftment respiratory distress syndrome during autologous hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2001; 27:1299.](#)
18. [Spitzer TR. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2001; 27:893.](#)
19. [Schmid I, Stachel D, Pagel P, Albert MH. Incidence, predisposing factors, and outcome of engraftment syndrome in pediatric allogeneic stem cell transplant recipients. Biol Blood](#)

- [Marrow Transplant 2008; 14:438.](#)
20. [Foncillas MA, Diaz MA, Sevilla J, et al. Engraftment syndrome emerges as the main cause of transplant-related mortality in pediatric patients receiving autologous peripheral blood progenitor cell transplantation. J Pediatr Hematol Oncol 2004; 26:492.](#)
  21. [Lopes da Silva R, Costa F, Ferreira G, de Sousa AB. Post-autologous hematopoietic SCT engraftment syndrome: a single center experience. Bone Marrow Transplant 2012; 47:456.](#)
  22. [Afessa B, Tefferi A, Litzow MR, Peters SG. Outcome of diffuse alveolar hemorrhage in hematopoietic stem cell transplant recipients. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166:1364.](#)
  23. [Majhail NS, Parks K, Defor TE, Weisdorf DJ. Diffuse alveolar hemorrhage and infection-associated alveolar hemorrhage following hematopoietic stem cell transplantation: related and high-risk clinical syndromes. Biol Blood Marrow Transplant 2006; 12:1038.](#)
  24. [Robbins RA, Linder J, Stahl MG, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in autologous bone marrow transplant recipients. Am J Med 1989; 87:511.](#)
  25. [Witte RJ, Gurney JW, Robbins RA, et al. Diffuse pulmonary alveolar hemorrhage after bone marrow transplantation: radiographic findings in 39 patients. AJR Am J Roentgenol 1991; 157:461.](#)
  26. [Cortese G, Nicali R, Placido R, et al. Radiological aspects of diffuse alveolar haemorrhage. Radiol Med 2008; 113:16.](#)
  27. [Afessa B, Tefferi A, Litzow MR, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in hematopoietic stem cell transplant recipients. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166:641.](#)
  28. [Jules-Elysee K, Stover DE, Yahalom J, et al. Pulmonary complications in lymphoma patients treated with high-dose therapy autologous bone marrow transplantation. Am Rev Respir Dis 1992; 146:485.](#)
  29. [Grimwade DJ, Chopra R, King A, et al. Detection and significance of pulmonary Hodgkin's disease at autologous bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1994; 13:173.](#)
  30. [Vaughan WP, Linder J, Robbins R, et al. Pulmonary surveillance using bronchoscopy and bronchoalveolar lavage during high-dose antineoplastic therapy. Chest 1991; 99:105.](#)
  31. [Gupta S, Jain A, Warneke CL, et al. Outcome of alveolar hemorrhage in hematopoietic stem cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant 2007; 40:71.](#)
  32. [Chao NJ, Duncan SR, Long GD, et al. Corticosteroid therapy for diffuse alveolar hemorrhage in autologous bone marrow transplant recipients. Ann Intern Med 1991; 114:145.](#)
  33. [Metcalf JP, Rennard SI, Reed EC, et al. Corticosteroids as adjunctive therapy for diffuse alveolar hemorrhage associated with bone marrow transplantation. University of Nebraska Medical Center Bone Marrow Transplant Group. Am J Med 1994; 96:327.](#)
  34. [Ip MS, Yuen KY, Chiu EK, et al. Pulmonary infections in bone marrow transplantation: the Hong Kong experience. Respiration 1995; 62:80.](#)

35. [Pecego R, Hill R, Appelbaum FR, et al. Interstitial pneumonitis following autologous bone marrow transplantation. Transplantation 1986; 42:515.](#)
36. [Carlson K, Bäcklund L, Smedmyr B, et al. Pulmonary function and complications subsequent to autologous bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1994; 14:805.](#)
37. [Badier M, Guillot C, Delpierre S, et al. Pulmonary function changes 100 days and one year after bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1993; 12:457.](#)
38. [Cerveri I, Zoia MC, Fulgoni P, et al. Late pulmonary sequelae after childhood bone marrow transplantation. Thorax 1999; 54:131.](#)
39. [Arvidson J, Bratteby LE, Carlson K, et al. Pulmonary function after autologous bone marrow transplantation in children. Bone Marrow Transplant 1994; 14:117.](#)
40. [Wilczynski SW, Erasmus JJ, Petros WP, et al. Delayed pulmonary toxicity syndrome following high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation for breast cancer. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157:565.](#)
41. [Seiden MV, Elias A, Ayash L, et al. Pulmonary toxicity associated with high dose chemotherapy in the treatment of solid tumors with autologous marrow transplant: an analysis of four chemotherapy regimens. Bone Marrow Transplant 1992; 10:57.](#)
42. [Panoskaltzis-Mortari A, Griese M, Madtes DK, et al. An official American Thoracic Society research statement: noninfectious lung injury after hematopoietic stem cell transplantation: idiopathic pneumonia syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183:1262.](#)
43. [Grañena A, Carreras E, Rozman C, et al. Interstitial pneumonitis after BMT: 15 years experience in a single institution. Bone Marrow Transplant 1993; 11:453.](#)
44. [Clark JG, Hansen JA, Hertz MI, et al. NHLBI workshop summary. Idiopathic pneumonia syndrome after bone marrow transplantation. Am Rev Respir Dis 1993; 147:1601.](#)
45. [Bilgrami SE, Metersky ML, McNally D, et al. Idiopathic pneumonia syndrome following myeloablative chemotherapy and autologous transplantation. Ann Pharmacother 2001; 35:196.](#)
46. [Rubio C, Hill ME, Milan S, et al. Idiopathic pneumonia syndrome after high-dose chemotherapy for relapsed Hodgkin's disease. Br J Cancer 1997; 75:1044.](#)
47. [Lane AA, Armand P, Feng Y, et al. Risk factors for development of pneumonitis after high-dose chemotherapy with cyclophosphamide, BCNU and etoposide followed by autologous stem cell transplant. Leuk Lymphoma 2012; 53:1130.](#)
48. [Doran HM, Sheppard MN, Collins PW, et al. Pathology of the lung in leukaemia and lymphoma: a study of 87 autopsies. Histopathology 1991; 18:211.](#)
49. [Paz HL, Crilley P, Patchefsky A, et al. Bronchiolitis obliterans after autologous bone marrow transplantation. Chest 1992; 101:775.](#)

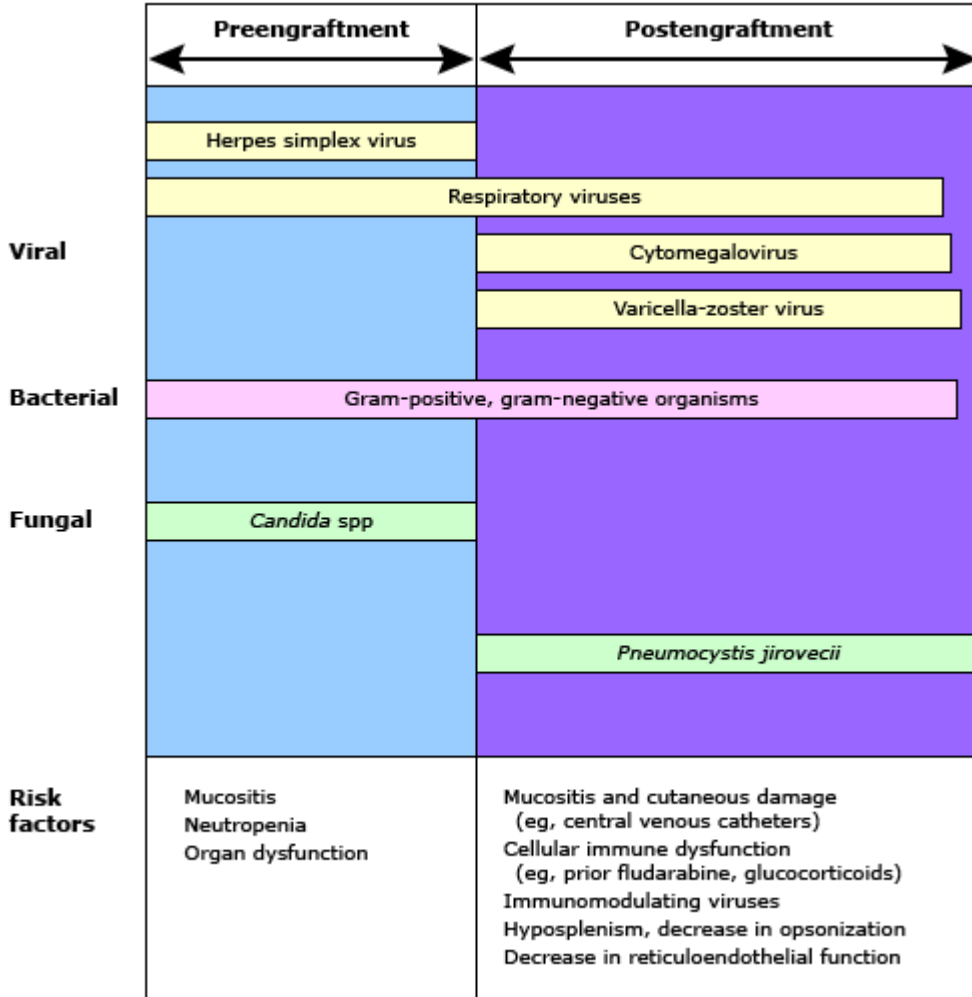
50. [Frankovich J, Donaldson SS, Lee Y, et al. High-dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation in children with primary refractory and relapsed Hodgkin's disease: atopy predicts idiopathic diffuse lung injury syndromes. Biol Blood Marrow Transplant 2001; 7:49.](#)
51. [Neier M, Jin Z, Kleinman C, et al. Pericardial effusion post-SCT in pediatric recipients with signs and/or symptoms of cardiac disease. Bone Marrow Transplant 2011; 46:529.](#)
52. [Kansu E. Thrombosis in stem cell transplantation. Hematology 2012; 17 Suppl 1:S159.](#)
53. [Bhatia S, Robison LL, Francisco L, et al. Late mortality in survivors of autologous hematopoietic-cell transplantation: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. Blood 2005; 105:4215.](#)
54. [Kalaycio M, Pohlman B, Kuczkowski E, et al. High-dose busulfan and the risk of pulmonary mortality after autologous stem cell transplant. Clin Transplant 2006; 20:783.](#)
55. [Chien JW, Sullivan KM. Carbon monoxide diffusion capacity: how low can you go for hematopoietic cell transplantation eligibility? Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15:447.](#)
56. [Ho VT, Weller E, Lee SJ, et al. Prognostic factors for early severe pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2001; 7:223.](#)

专题 4342 版本 15.0.zh-Hans.1.0



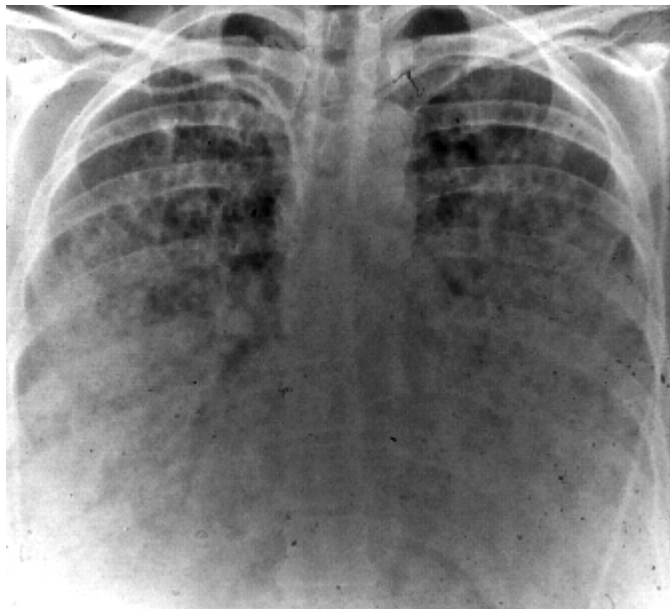
图表

### Typical timing of infections among autologous hematopoietic cell recipients receiving antimicrobial prophylaxis



Graphic 64491 Version 6.0

## Diffuse alveolar hemorrhage



Widespread alveolar filling representing diffuse alveolar hemorrhage following bone marrow transplantation.

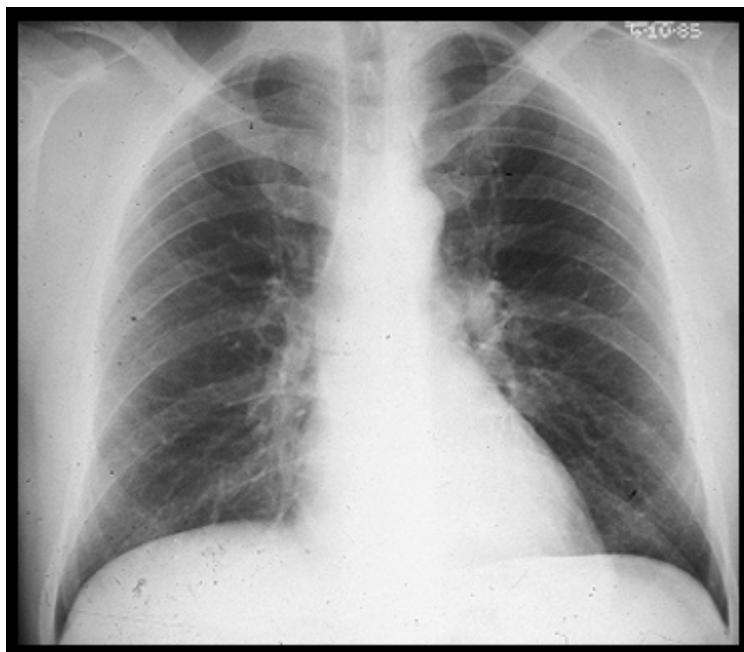
---

*Courtesy of Paul Stark, MD.*

---

Graphic 63710 Version 2.0

## Normal chest radiograph



Posteroanterior view of a normal chest radiograph.

---

*Courtesy of Carol M Black, MD.*

---

Graphic 65576 Version 5.0

## Contributor Disclosures

**Robert J Kaner, MD** No relevant financial relationship(s) with ineligible companies to disclose. **Dana Zappetti, MD** No relevant financial relationship(s) with ineligible companies to disclose. **Talmadge E King, Jr, MD** No relevant financial relationship(s) with ineligible companies to disclose. **Robert S Negrin, MD** Equity Ownership/Stock Options: BioEclipse Therapeutics [Cellular immunotherapy]; Magenta Pharmaceuticals [Transplantation]; Cell Source [Cellular therapy]; Co-Immune Therapeutics [Cellular therapy]; Biorasi. Grant/Research/Clinical Trial Support: Orca Biosystems [Cellular therapy]. Consultant/Advisory Boards: Amgen [Immuno-oncology]; Jazz Pharmaceuticals [Veno-occlusive disease]; Cell Source [Cellular therapy]; Magenta Pharmaceuticals [Transplantation]; Kuur Therapeutics [Cell therapy]; Takeda [Cell therapy]; Co-Immune Therapeutics [Cell therapy]; Garuda [Stem cell biology and cell therapy]; Lightstone Ventures; Biorasi. Other Financial Interest: American Society of Hematology [Editor in Chief of "Blood Advances"]. All of the relevant financial relationships listed have been mitigated. **Helen Hollingsworth, MD** No relevant financial relationship(s) with ineligible companies to disclose.

编辑组会认真审核作者的声明。之间的利益冲突将会通过编辑组对文章以及参考文献的多级审评来解决。所有的作者都必须提供与文章相关的文献，文章以及文献须严格依循UpToDate 的相关的标准。

### 利益矛盾的解决方案

→