血液疾病 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003541

RAP无激素方案治疗异基因造血干细胞移植后中重度闭塞性细支气管炎综合征的单中心回顾性分析

杨 曦[1]，李成龙[1]，叶雪梅[2]，王 宇[2]，毛 妍[2]，蒲文琪[2]，黄晓兵[1]
（1.电子科技大学附属医院·四川省人民医院血液科，成都 610071；2.成都东篱医院血液科，成都 610051）

【摘 要】**目的**：回顾性分析RAP无激素方案——“芦可替尼、阿奇霉素、吡非尼酮”治疗异基因造血干细胞移植（allogeneic hematopoietic stem cell transplantation，allo-HSCT）后中重度闭塞性细支气管炎综合征（bronchiolitis obliterans syndrome，BOS）的临床疗效及影响因素。**方法**：纳入2018年1月1日至2023年12月31日于电子科技大学附属医院·四川省人民医院血液科行allo-HSCT并发生中重度BOS的患者14例，回顾性分析RAP无激素方案——“芦可替尼、阿奇霉素、吡非尼酮”的临床疗效及影响因素。**结果**：①有效率：3、6和12个月治疗总反应率分别为50.0%、57.1%和50.0%。治疗有效的8例患者在6个月时出现1秒用力呼气量（FEV1）%预测值（t=2.187，P=0.033）、6 min步行测试（t=2.338，P=0.023）、ECOG体能状态评分（t=2.681，P=0.013）和慢性移植物抗宿主病（chronic graft-versus-host disease，cGVHD）严重程度（Z=2.155，P=0.032）的明显改善。②生存：中位随访13（5，64）个月，5例（35.7%）死亡，死因为重症肺炎并发症。单因素分析提示RAP疗程延长与生存改善趋势相关（*Wald*值=2.892，P=0.089）。③激素暴露：14例均有长期糖皮质激素使用史，8例（57.1%）1个月内停用，2例（14.3%）减量50%以上。④安全性良好，主要不良反应为3级以下胃肠道反应及血液学毒性。**结论**：RAP无激素方案治疗allo-HSCT后中重度BOS显示良好疗效，允许快速停用糖皮质激素，提高患者生活质量和长期生存。但限于小样本量和回顾性设计，有待前瞻性研究进一步验证。

【关键词】无激素方案；异基因造血干细胞移植；闭塞性细支气管炎综合征；回顾性分析
【中图分类号】R457.7 【文献标志码】A 【收稿日期】2024-05-07

RAP hormone-free regimen in the treatment of moderate to severe bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation：a single-center retrospective analysis

Yang Xi[1]，*Li Chenglong*[1]，*Ye Xuemei*[2]，*Wang Yu*[2]，*Mao Yan*[2]，*Pu Wenqi*[2]，*Huang Xiaobing*[1]
（*1. Department of Hematology，The Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China/Sichuan People's Hospital；2. Department of Hematology，Chengdu Dongli Hospital*）

【**Abstract**】***Objective***：To retrospectively analyze the clinical efficacy of the RAP（Ruxolitinib，Azithromycin，and Pirfenidone）hormone-free regimen in the treatment of moderate to severe BOS and its influencing factors. ***Methods***：This study included 14 patients who developed moderate to severe BOS after undergoing allo-HSCT at our center from January 1，2018 to December 31，2023. These patients were retrospectively analyzed for the clinical efficacy of the RAP hormone-free regimen and its influencing factors. ***Results***：①The overall response rates at 3，6 and 12 months of treatment were 50.0%，57.1%，and 50.0%，respectively. At the six-months post RAP regimen，the FEV1% predicted value（t=2.187，P=0.033），6 minute walk test（t=2.338，P=0.023），ECOG physical state score（t=2.681，P=0.013）and cGVHD severity（Z=2.155，P=0.032）of 8 patients who responded to the RAP treatment were significantly improved. ②Survival：During a median follow-up of 13 months，5 patients（35.7%）died of severe pneumonia complications. Univariate analysis showed that the extended course of RAP treatment was correlated with a trend of survival improvement（P=0.089）. ③Glucocorticoid exposure：all 14 cases had a long-term history of glucocorticoid use，8 cases（57.1%）discontinued glucocorticoid use

作者介绍：杨 曦，Email：yangxi2017@aliyun.com，研究方向：造血干细胞移植。
通信作者：黄晓兵，Email：huangxiaobing@med.uestc.edu.cn。
基金项目：四川省科技厅重点研发资助项目（编号：2023YFS0207、2022YFS0367）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240717.0954.008（2024-07-18）

within 1 month, and 2 cases reduced their dose by more than 50%. ④The safety profile was favorable, and the main adverse reactions were gastrointestinal reactions and hematological toxicity. ***Conclusion***: The RAP hormone-free regimen shows a favorable effect in the treatment of moderate to severe BOS. It allows for the rapid withdrawal of glucocorticoids and improves the quality of life and long-term survival of patients. However, it needs to be further verified by prospective studies due to its small sample size and retrospective design.

【Key words】hormone-free regimen; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; bronchiolitis obliterans syndrome; retrospective analysis

异基因造血干细胞移植（allogeneic hematopoietic stem cell transplantation，allo-HSCT）后闭塞性细支气管炎综合征（bronchiolitis obliterans syndrome，BOS）是一种严重的非感染性肺部并发症，与移植后慢性移植物抗宿主病（chronic graft-versus-host disease，cGVHD）密切相关。供体免疫系统持续攻击肺部小气道，导致气道梗阻和不可逆转的呼吸功能障碍，进而严重影响患者预后和生活质量[1-2]。尽管BOS发生率较低（5%～12%），但其常与高死亡率相关，只有约44%的BOS患者预计能存活2年[3-4]。

针对BOS尚缺乏有效的治疗方法。最近，Lee SJ教授团队开展的前瞻性研究证实，包含氟替卡松、阿奇霉素和孟鲁司特（fluticasone，azithromycin and montelukast，FAM）的三联疗法可显著改善BOS患者的预后，治疗失败率仅为6%，远低于历史对照的40%[5]。此外，一些靶向炎症和纤维化的新药，如JAK2抑制剂芦可替尼（ruxolitinib，R）和抗纤维化药物吡非尼酮（pirfenidone，P），也已显示出一定的治疗潜力[6-10]。

基于此，自2018年以来，电子科技大学附属医院·四川省人民医院血液科针对中重度BOS患者开展了以芦可替尼、阿奇霉素和吡非尼酮为主的无激素联合治疗方案（ruxolitinib azithromycin and pirfenidone，RAP）。本回顾性研究拟进一步分析该方案的临床疗效及相关影响因素，为allo-HSCT后BOS的治疗提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究回顾性分析电子科技大学附属医院·四川省人民医院血液科2018年1月1日至2023年12月31日接受allo-HSCT并发生肺功能损伤的患者共14例。所有患者均被诊断为中重度BOS，其中中度5例（35.7%）、重度9例（64.3%）。

1.2 移植预处理及GVHD预防方案

所有患者均接受单倍型造血干细胞移植，移植预处理方案如下：阿糖胞苷[2.0 g/(m^2·d)，-8～-7 d]，白消安[3.2 mg/(kg·d)，静脉注射-6～-4 d]、氟达拉滨[30 mg/(m^2·d)]，静脉滴注-8～-4 d）、环磷酰胺[1.6 g/(m^2·d)，-3～-2 d]和兔抗人T细胞免疫球蛋白[5 mg/(kg·d)，静脉注射-4～-1 d]。受者接受G-CSF动员的骨髓（bone marrow，BM）和外周血干细胞（peripheral blood hematopoietic stem cell，PBSC）移植。预防GVHD方案为静脉环孢素a（cyclosporin a，CsA，1.25 mg/kg起始，根据血药浓度调整剂量，-5～+11 d，然后转为口服），吗替麦考酚酯（mycophenolate mofetil，MMF，0.5 g，12 h，-10～+30 d），低剂量环磷酰胺（+1 d静脉注射0.6 g/m^2，+3、+5、+11 d静脉注射0.4 g/m^2）和巴利昔单抗（Basiliximab，20 mg，+3 d静脉注射）。采用荧光偏振免疫法监测全血CsA谷浓度，每周2～3次，剂量调整至血药浓度早期维持在100～150 ng/mL，后逐渐减量，约1年停用。

1.3 慢性GVHD的诊断、严重程度分级及治疗反应评估

参照《慢性移植物抗宿主病诊断与治疗中国专家共识（2021版）》相关标准[6]。

1.4 BOS的诊断、严重程度分级及治疗反应评估

根据《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）》相关标准进行BOS的诊断及严重程度分级[11]；治疗反应评估参照2014年美国国立卫生研究院cGVHD临床试验标准共识发展项目（National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease）相关标准，其中1秒用力呼气量（the forced expiratory volume in one second，FEV1）%预测值为主要评价指标：完全缓解（治疗后FEV1%预测值大于80%）、部分缓解（治疗后FEV1%预测值上升大于10%，但小于80%）、疾病进展（治疗后FEV1%预测值降低10%以上），总反应率为完全缓解和部分缓解的总和[12]。

1.5 RAP无激素方案及剂量调整

RAP方案包括芦可替尼（R）、阿奇霉素（A）和吡非尼酮（P）。具体用药方案如下：芦可替尼2次/d，每次10 mg（起始剂量，有效后可减量至5 mg）；阿奇霉素1次/d，500 mg，5 d后减量为隔日500 mg；吡非尼酮2次/d，每次200 mg。治疗至

少完成3个疗程（1个疗程为1个月），根据患者病情及脏器功能适时调整药物剂量。

1.6 生活质量及不良反应评价

在治疗前、3、6、12及18个月时进行肺功能（pulmonary function testing，PFT）、6 min步行测试、cGVHD严重程度分级及体能状况评分（physical state score）分析。如遇感染，可推迟至感染控制后再行PFT检查。依据常见不良反应事件（CTCAE）评价标准v4.0进行药物不良反应评估。

1.7 统计学方法

共14例可评估患者，比较治疗有效和无效组间FEV1%预测值、6 min步行距离、体能状态评分及cGVHD严重程度，采用独立样本t检验和非参数秩和检验。采用生存分析评估移植后总生存（overall survival，OS）、无复发生存（relapse-free survival，RFS）等指标，Cox风险回归分析探讨影响生存的因素。检验水准α=0.05。

2 结 果

2.1 患者基本特征

本研究回顾性分析了本院血液科2018年1月1日至2022年12月31日14例接受allo-HSCT并发生肺功能损伤的患者。根据《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）》[6]，所有患者均被诊断为中重度BOS，其中中度5例（35.7%）、重度9例（64.3%）。所有患者均合并cGVHD，累及部位包括皮肤（100.0%）、肺（100.0%）、肝脏（57.1%）、肠道（21.4%）和眼睛（7.1%）。移植类型均为单倍型移植，供者分别为父亲（42.9%）、母亲（14.3%）、同胞（28.6%）和子女（14.3%）。移植物来源为骨髓+外周干（85.7%）和单纯外周干（14.3%）。纳入患者均为初诊的BOS，使用RAP方案前均有长期激素（≥3个月）及CSA用药史，都使用了二线的FAM方案效果不佳或表现为激素依赖，启动RAP方案时多作为三线以上的治疗方案。相关患者特征详见表1。

2.2 治疗反应

所有患者治疗前的中位FEV1%预测值为38.5%（范围35%～58%）。14例患者均接受RAP无激素方案治疗，由于经济条件、脏器功能、肺部感染和治疗依从性等因素的影响，实际治疗疗程差异较大，中位治疗时间为5（1，20）个月。治疗结果显示，3个月时治疗总反应率（完全缓解0例+部分缓解7例）为50.0%（7/14），6个月时（完全缓解0例+部分缓解8例）为57.1%（8/14），12个月（完全缓解1例+部分缓解6例）时为50.0%（7/14）。无治疗反应的6例患者中，1例始终处于稳定，5例进展。与治疗前相比，治疗有效的8例患者在6个月时出现FEV1%预测值（t=2.187，P=0.033）、6 min步行测试（t=2.338，P=0.023）、ECOG评分（t=2.681，P=0.013）和慢性移植物抗宿主病（chronic graft-versus-host disease，cGVHD）严重程度（z=2.155，P=0.032）的显著改善。具体数据见表2。

表1 接受RAP无激素方案的BOS患者临床特征

[n=14，M_d（P_{25}，P_{75}）；n，%]

特征	数据
中位年龄（岁）	34（26，52）
性别（男）	8（57.1）
疾病类型	
急性髓细胞白血病	12（85.7）
急性淋巴细胞白血病	1（7.1）
急性混合细胞白血病	1（7.1）
供者中位年龄（岁）	42（23，58）
人白细胞抗原匹配位点	
6	10（71.4）
7	2（14.3）
8	1（7.1）
9	1（7.1）
供者类型	
父亲	6（42.9）
母亲	2（14.3）
同胞	4（28.6）
儿子	2（14.3）
cGVHD发生部位	
皮肤	14（100.0）
肺	14（100.0）
肝脏	8（57.1）
肠道	3（21.4）
眼	1（7.1）
干细胞来源	
粒细胞集落刺激因子动员的骨髓+外周干	11（78.6）
粒细胞集落刺激因子动员的外周干	3（21.4）
BOS的严重程度	
中度	5（35.7）
重度	9（64.3）
$CD34^+$细胞计数	
中位$CD34^+$细胞数（$\times10^6$/kg）	5.37（4.31，5.89）
中位总有核细胞数（$\times10^8$/kg）	21.61（20.47，26.13）

2.3 全身性糖皮质激素暴露率

所有可评估的14例患者在治疗前3个月内平均每日使用20 mg醋酸泼尼松（或等效剂量）。RAP无激素方案治疗后，8例（57.1%）患者在1个月内完全停用全身糖皮质激素，另2例患者在2个月内减量超过50%。其他免疫抑制剂的使用包括钙调磷酸酶抑制剂（calcineurin inhibitor，CNI）和mTOR抑制剂，如CsA、他克莫司和西罗莫司。8例治疗有效的患者在停用该方案后未再使用糖皮质激素。

2.4 生存情况

随访至2024年3月1日，中位随访时间为13（5，64）个月。14例患者的生存分析结果显示，2年和5年预估总生存率分别为79.9%和49.9%（图1）。9例（64.3%）患者对RAP方案治疗有效，5例（35.7%）无效并最终死亡，死因包括重症肺炎合并血流感染（3例）、疾病复发（1例）和血流感染（1例）。这些患者感染的病原体包括多药耐药的鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌，以及新冠病毒、流感病毒、曲霉菌、毛霉菌和非结核分枝杆菌等。有1例患者在RAP治疗3个疗程后肺功能明显改善（FEV1%预测值最高65%），后继续治疗8个疗程，FEV1%预测值稳定在43%，但最终因肺部和血流多重感染而死亡。生存分析表明，RAP方案有效的患者总生存率显著优于无效组（*HR*=27.83，95%CI=4.095~189.200，*P*=0.001，图1）。Cox风险回归分析纳入了年龄、性别、供者类型、BOS发生时间、GVHD程度、cGVHD、BOS严重程度、肺功能、复发、反复感染和RAP治疗疗程等13个因素，单因素分析结果提示RAP治疗疗程延长可能与生存获益有关（*Wald*值=2.892，*P*=0.089），其他因素未发现与生存相关（表3）。

表2 患者接受RAP无激素方案治疗的临床疗效

随访疗程数	正在治疗的患者例数	有效率（%）	中位FEV1%预测值（%）	6 min步行测试中位距离（m）	中位ECOG评分	cGVHD程度总体评分
1	14	/	38.50	290	2	重
2	13	28.6				
3	11	35.7				
4	10	50.0	49.50	354	2	中
5	7	50.0				
6	7	50.0				
7	5	57.1	56.00	395	2（3例患者为1分）	中
8	5	57.1				
9	3	57.1				
10	3	57.1				
11	3	57.1				
12	3	50.0				
13	3	50.0	61.50	430	1（5例患者为1分）	中
14	3	50.0				
15	3	50.0				
16	1	50.0				
17	1	50.0				
18	1	50.0				
19	1	50.0	61.00	435	1（6例患者为1分）	中
20	1	50.0				

注：评估时间为治疗3、6、12和18个月后

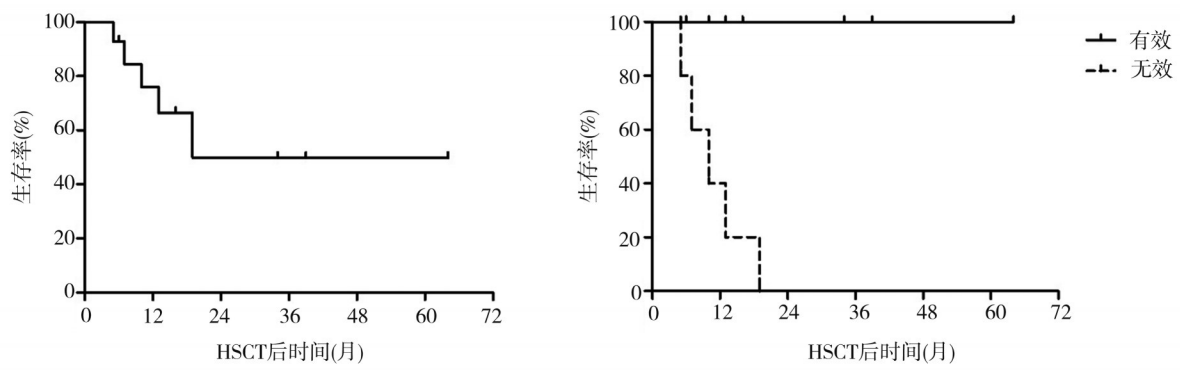


图1 14例BOS患者的生存分析结果

表3 14例BOS患者生存分析COX风险回归结果

参数	单因素分析		多因素分析	
	Wald统计量	*P*值	Wald统计量	*P*值
年龄	0.176	0.675	0.011	0.916
性别	0.054	0.816	0.061	0.805
单倍型供者类型	0.021	0.885	0.039	0.844
距离移植时间	2.237	0.123	0.102	0.750
Ⅱ-Ⅳ GVHD	0.969	0.325	0.016	0.898
Ⅲ-Ⅳ GVHD	0.057	0.811	0.048	0.827
cGVHD	0.969	0.319	0.016	0.898
BOS严重程度	0.001	0.972	0.045	0.831
FEV1%预测值	0.095	0.757	0.041	0.840
复发	0.969	0.325	0.016	0.898
反复肺部感染（大于3次以上）	0.010	0.922	0.023	0.879
合并血流感染	1.574	0.210	0.031	0.860
RAP疗程	2.892	0.089	0.024	0.877

3 讨 论

中重度BOS是allo-HSCT后最严重的并发症之一，严重影响患者生活质量，常合并反复机会性感染，预后不良。针对BOS的治疗，既往研究多为回顾性分析，也有一些前瞻性研究，证实了一些方案的疗效，如雾化氟替卡松、孟鲁司特、阿奇霉素、芦可替尼、吡非尼酮等单药或组合方案。其中，Lee SJ团队提出的雾化氟替卡松、阿奇霉素和孟鲁司特三联方案（FAM方案）效果最佳，但对于中重度BOS的疗效仍有待提高[5]。

基于前期临床实践，本研究设计包含芦可替尼（R）、阿奇霉素（A）和吡非尼酮（P）的RAP无激素方案。芦可替尼可有效控制cGVHD，小剂量阿奇霉素能减少IL-8和局部炎症细胞浸润，吡非尼酮具有良好的抗炎和抗肺纤维化作用，三者存在协同效应。电子科技大学附属医院·四川省人民医院血液科14例中重度BOS患者的临床应用结果初步证实了该方案的有效性、安全性和良好耐受性。RAP方案的总有效率为50%，有效患者生活质量和感染发生明显改善；而治疗失败患者，重症感染发生率显著升高，预后极差，仍需进一步探索更有效的治疗方案。

cGVHD严重程度分级标准中，肺部受累权重很高，因其严重影响患者生存；目前，BOS的主要机制仍然是肺部cGVHD介导的持续损伤，且由于长期的糖皮质激素使用带来的反复感染，进一步加重肺部损伤，导致进行性气道纤维化和阻塞[13]。因此，理论上，cGVHD的改善应与BOS的改善相关。然而，Lee SJ的FAM疗法研究提示，治疗有效和无效组患者在3个月和6个月时的总体cGVHD反应并无明显差异，在某些器官观察到cGVHD完全缓解，但肺部cGVHD却未改善[5]。这提示BOS严重程度的改善与cGVHD的改善并无明显相关性。本研究亦发现，cGVHD并不是影响RAP治疗有效与否患者生存的因素。这可能与cGVHD治疗方案密切相关。如更多地使用全身性糖皮质激素和CNI，而这些方案增加了BOS患者机会性感染的发生，进而导致死亡率增加。随着如芦可替尼、ROCK2抑制剂、依那西普、艾克利单抗等非糖皮质激素、非CNI类抗cGVHD新药的广泛应用，cGVHD和BOS的关联性可能会更加明确。本研究设计的RAP无激素方案，正是使用芦可替尼替代全身糖皮质激素来控制cGVHD，随着病例数增加，可能会进一步证实二者的关联性。

糖皮质激素的长期暴露是BOS患者反复发生机会性感染的关键因素，而反复机会性感染又是死亡的主要原因。Lee SJ等的FAM疗法研究显示，可评估患者中48%在3个月内糖皮质激素剂量减少至少50%，52%患者初始暴露于剂量大于0.75 mg/(kg·d)的泼尼松，与肺功能改善相关，但随后糖皮质激素急速减量未影响肺功能下降[5]。这说明，FAM方案可减少糖皮质激素暴露，但无法完全停用，全身激

素短期改善肺功能后，FAM续期可维持获益。但FAM仍需依赖糖皮质激素，管理不善容易导致感染。本研究设计的RAP无激素方案正是针对这一问题。研究结果显示，RAP有效组患者均能在2个月内停用糖皮质激素（大部分1个月内），而无效组患者无法停用糖皮质激素，最终死于机会性感染。尽管本研究队列例数有限，但可初步展示无激素方案在中重度BOS治疗中的潜在优势，避免激素相关的并发症。此外，本方案不含全身激素，可能更有利于患者生活质量及预后改善。随着病例数进一步增加，这一优势将得到更好验证。

BOS是allo-HSCT术后的慢性并发症，病程长，甚至伴随终身。因此，长期、有效、足疗程的治疗至关重要。本回顾性研究，由于受到经济条件、器官功能、感染、治疗依从性等因素的限制，入组患者的治疗疗程差异较大。尽管样本量有限，但单因素分析提示RAP疗程延长与生存改善趋势相关（P=0.089）。本研究中最长疗程为20个，但大部分仅用5个疗程，且过程中存在自行减量、停药等情况，主要原因是经济负担无法持续三联用药。尽管如此，该方案仍取得50%的总反应率，显示了良好的治疗前景。目前，研究团队正在筹备该方案的前瞻性临床研究，计划需完成6个月以上的标准治疗，以进一步证实足够疗程的RAP方案在中重度BOS患者中的临床价值。

总之，本研究样本量有限，为回顾性分析，存在一定局限性。但初步结果支持RAP无激素方案在治疗中重度BOS这一临床难题中的有效性、安全性和良好耐受性，为后续前瞻性研究积累了宝贵经验，为该领域的进一步探索奠定了基础。

参 考 文 献

[1] Williams KM, Chien JW, Gladwin MT, et al. Bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. JAMA, 2009, 302(3): 306-314.

[2] Palmer J, Williams K, Inamoto Y, et al. Pulmonary symptoms measured by the national institutes of health lung score predict overall survival, nonrelapse mortality, and patient-reported outcomes in chronic graft-versus-host disease[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2014, 20(3): 337-344.

[3] Dudek AZ, Mahaseth H, DeFor TE, et al. Bronchiolitis obliterans in chronic graft-versus-host disease: analysis of risk factors and treatment outcomes[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2003, 9(10): 657-666.

[4] Nishio N, Yagasaki H, Takahashi Y, et al. Late-onset non-infectious pulmonary complications following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children[J]. Bone Marrow Transplant, 2009, 44(5): 303-308.

[5] Williams KM, Cheng GS, Pusic I, et al. Fluticasone, azithromycin, and montelukast treatment forNew-onset bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2016, 22(4): 710-716.

[6] 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.
Hematopoietic stem cell Application Group, Hematology Branch, Chinese Medical Association, Hematological Transformation Committee, Chinese Anti-Cancer Association. Chinese consensus on the diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease (2021)[J]. Chin J Hematol, 2021, 42(4): 265-275.

[7] Khoury HJ, Langston AA, Kota VK, et al. Ruxolitinib: a steroid sparing agent in chronic graft-versus-host disease[J]. Bone Marrow Transplant, 2018, 53(7): 826-831.

[8] Meng GQ, Wang YN, Wang JS, et al. Ruxolitinib treatment for bronchiolitis obliterans syndrome following hematopoietic stem cell transplant in a patient with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Chin Med J, 2021, 134(13): 1624-1625.

[9] Zhang XY, Zhao XL, Shen YY, et al. Ruxolitinib as an effective and steroid-sparing first-line treatment in newly diagnosed BOS patients after hematopoietic stem cell transplantation[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 916472.

[10] Matthaiou EI, Sharifi H, O'Donnell C, et al. The safety and tolerability of pirfenidone for bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic cell transplant (STOP-BOS) trial[J]. Bone Marrow Transplant, 2022, 57(8): 1319-1326.

[13] Barker AF, Bergeron A, Rom WN, et al. Obliterative bronchiolitis [J]. N Engl J Med, 2014, 370(19): 1820-1828.

（责任编辑：李青颖）