

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.18.035

# 肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症发病机制及治疗进展\*

曾宇竹, 王 静, 兰 箭<sup>△</sup>

(重庆医科大学附属第二医院, 重庆 400010)

**摘要:**目的 探讨肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症(PLCH)的发病机制及治疗进展。方法 检索 PubMed 及 Web of Science 等数据库中相关文献,检索时限为自建库起至 2021 年 2 月,分析 PLCH 的发病机制和治疗进展。结果与结论 目前认为,PLCH 发病与吸烟及丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路的基因突变相关。戒烟在 PLCH 的治疗中发挥着重要作用。药物治疗方面,除传统使用的皮质类固醇和化疗药物外,MAPK 通路抑制剂为该病的治疗提供了新的思路和更好的选择。

**关键词:**肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症;发病机制;吸烟;丝裂原活化蛋白激酶通路; *BARF<sup>V600E</sup>* 基因突变;靶向治疗

中图分类号:R979.5

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)18-0128-05

## Pathogenesis and Treatment Progress of Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis

ZENG Yuzhu, WANG Jing, LAN Jian

(The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China 400010)

**Abstract: Objective** To investigate the pathogenesis and treatment progress of pulmonary Langerhans cell histiocytosis(PLCH). **Methods** The PLCH-related literature was searched from PubMed, Web of Science and other databases from inception to February 2021, the pathogenesis and treatment progress of PLCH were analyzed. **Results and Conclusion** PLCH is associated with smoking and mitogen-activated protein kinase(MAPK) pathway gene mutations. Smoking cessation plays an important role in the treatment of PLCH. In terms of pharmacological treatment, in addition to the corticosteroids and chemotherapeutic drugs, MAPK pathway inhibitors provide a new idea and a better choice for the treatment of this disease.

**Key words:** pulmonary Langerhans cell histiocytosis; pathogenesis; smoking; mitogen-activated protein kinase pathway; *BARF<sup>V600E</sup>* gene mutation; targeted therapy

\*基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目[2019QNXM004]。

第一作者:曾宇竹,女,在读硕士研究生,住院医师,研究方向为肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症的诊治,(电子信箱)zengyuzhu16163@163.com。

<sup>△</sup>通信作者:兰箭,女,博士研究生,副主任医师,研究方向为呼吸危重症的诊治,(电子信箱)2098804122@qq.com。

- 2017,4(10):S536-S537.
- [26] HAIDAR G, ALKROUD A, CHENG S, et al. Association between the Presence of Aminoglycoside-Modifying Enzymes and *In Vitro* Activity of Gentamicin, Tobramycin, Amikacin, and Plazomicin against *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase- and Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacter Species[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(9):5208-5214.
- [27] KUTI JL, KIM A, CLOUTIER DJ, et al. Evaluation of Plazomicin, Tigecycline, and Meropenem Pharmacodynamic Exposure against Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Patients with Bloodstream Infection or Hospital-Acquired/Ventilator-Associated Pneumonia from the CARE Study (ACHN-490-007)[J]. Infect Dis Ther, 2019, 8(3):383-396.
- [28] ASEMPA TE, AVERY LM, KIDD JM, et al. Physical compatibility of plazomicin with select i.v. drugs during simulated Y-site administration[J]. Am J Health Syst Pharm, 2018, 75(14):1048-1056.
- [29] 王其琼, 张 舒, 封宇飞, 等. 新型治疗复杂性尿路感染药物——plazomicin[J]. 临床药物治疗杂志 2019, 17(6):6-10.
- [30] BULIK CC, NICOLAU DP. Double-carbapenem therapy for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(6):3002-3004.
- [31] MASHNI O, NAZER L, LE J. Critical Review of Double-Carbapenem Therapy for the Treatment of Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*[J]. Ann Pharmacother, 2019, 53(1):70-81.
- [32] THOMSON KS. Double-carbapenem therapy not proven to be more active than carbapenem monotherapy against KPC positive *Klebsiella pneumoniae*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(7):4038.
- [33] POIREL L, KIEFFER N, NORDMANN P. In vitro evaluation of dual carbapenem combinations against carbapenemase-producing Enterobacteriaceae[J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(1):156-161.
- [34] BASSETTI M, PEGHIN M, PECORI D. The management of multidrug-resistant Enterobacteriaceae[J]. Curr Opin Infect Dis, 2016, 29(6):583-594.
- [35] YAMAMOTO N, ASADA R, KAWAHARA R, et al. Prevalence of, and risk factors for, carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among hospitalized patients in Japan[J]. J Hosp Infect, 2017, 97(3):212-217.

(收稿日期:2020-11-02;修回日期:2021-03-15)

朗格汉斯细胞组织细胞增生症(LCH)为罕见的原因不明的组织细胞疾病,以  $CD_{1a}^{+}/CD_{207}^{+}$  树突状细胞聚集和广泛器官受累为特征。肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症(PLCH)为弥漫性肺部间质性疾病,以  $CD_{1a}^{+}$  树突状细胞聚集、细支气管中心性肉芽肿形成和肺囊性重塑为特征。每 100 万成年 LCH 患者中,有 1~2 人为 PLCH<sup>[1]</sup>, PLCH 可见于各种种族人群,且性别分布均等。国际组织细胞协会根据 LCH 所累及器官数量和类型将其分为累及单系统的 LCH SS,累及肺的 LCH lung + 型,多系统累及肝、脾和骨髓等风险器官的 LCH MS-RO + 型,多系统未累及风险器官的 LCH MS-RO - 型<sup>[2]</sup>。LCH 确诊主要依靠典型病理表现和免疫组化试验结果;光镜下可见朗格汉斯细胞通常较大,呈椭圆形,细胞核可带有“咖啡豆”的核槽。免疫组化试验中特征性诊断标志物  $CD_{1a}$ ,  $CD_{207}$  (Langerin) 和 S100 均需表达<sup>[3]</sup>。PLCH 常见于年轻成年吸烟者<sup>[4]</sup>,超过 90% 的患者吸烟或曾经吸烟<sup>[5-6]</sup>。PLCH 表现形式多样,从无明显症状到危及生命的呼吸衰竭,均可见于临床。目前,PLCH 的发病机制尚未完全明确,且临床尚无相关诊治指南。现检索 PubMed 及 Web of Science 等数据库中有关 PLCH 报道的文献(检索时限为自建库起至 2021 年 2 月),分析近年来 PLCH 的发病机制和治疗进展,报道如下。

## 1 发病机制

### 1.1 肉芽肿形成与肺损伤

起初,研究者们认为表皮朗格汉斯细胞起源于单核细胞,并分布于皮肤。当受到严重损伤或炎性刺激时,单核细胞可能迁移到表皮,并分化为朗格汉斯细胞样细胞<sup>[7-8]</sup>。虽然朗格汉斯细胞与表皮朗格汉斯细胞具有共同的表面标志  $CD_{1a}^{+}/CD_{207}^{+}$ ,但有研究认为朗格汉斯细胞更有可能来自髓样树突状前体细胞,而非转化或激活的表皮朗格汉斯细胞<sup>[11]</sup>。PLCH 中的朗格汉斯细胞可在激活状态下表达大量的共刺激分子,与其他二次募集的免疫细胞形成 PLCH 肉芽肿。PLCH 肉芽肿不仅含有朗格汉斯细胞,还含有多种混合炎性细胞,包括嗜酸性粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞、单核细胞、浆细胞等<sup>[9]</sup>,且 PLCH 肉芽肿具有独特的气道重塑及肺囊性改变的特征<sup>[10]</sup>。PLCH 如何导致肺损伤的确切机制尚不清楚。2012 年, HUTTER 等<sup>[11]</sup>提出, Notch1 信号通路是导致 LCH 发病的重要机制,通路中的 JAG2 信号可诱导关键的朗格汉斯细胞标记促进 LCH 细胞生长,同时还可诱导金属蛋白酶 1、金属蛋白酶 12 在 LCH 中呈高表达,从而导致组织破坏。SHAW 等<sup>[12]</sup>的研究认为,肺损伤的机制是肺巨噬细胞、自然杀伤细胞和被异常激活的细胞毒性  $CD_8^{+}T$  细胞引起的直接的局部细胞毒性损害。

### 1.2 吸烟是 PLCH 发病的重要因素

PLCH 多见于年轻成年吸烟者,既往研究表明,烟草(尤其是卷烟)在 PLCH 发病中起到了至关重要的作用。肺外 LCH 患儿在青春期或成年后可进展为 PLCH,常见于吸烟者<sup>[13]</sup>。2020 年, LIU 等<sup>[14]</sup>模拟香烟烟雾环境,发现 PLCH 模型小鼠在停止香烟烟雾暴露后,肺  $BRAF^{V600E}$  基因表型减少,证明了吸烟对 PLCH 的致病作用。香烟烟雾的致病机制复杂,该刺激可直接促使肺实质朗格汉斯细胞聚集并抑制其凋亡<sup>[15]</sup>。烟草中的烟草糖蛋白可直接诱导淋巴细胞分化,并促进细胞因子分泌<sup>[16]</sup>。也有报道显示,香烟烟雾能刺激铃蟾肽产生,从而活化单核细胞,促进细胞因子分泌<sup>[17]</sup>。这些细胞因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、转化生长因子  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 和趋化因子(CCL20)等,在朗格汉斯细胞的募集、分化和激活中发挥重要作用<sup>[18]</sup>。PRASSE 等<sup>[19]</sup>报道,与对照组比较, PLCH 患者的支气管肺泡灌洗液中存在大量骨桥蛋白,它可能是单核细胞、巨噬细胞及树突状细胞的催化剂。值得注意的是, PLCH 患者中一部分无吸烟史,且部分吸烟患者即使不戒烟临床症状也能缓解,这表明吸烟与 PLCH 发病虽密切相关,但并非唯一的致病因素。

### 1.3 PLCH 疾病归属

关于 PLCH 是炎性疾病还是克隆性/肿瘤性疾病的疑问一直是发病机制研究中的焦点问题。在 PLCH 肉芽肿中,  $CD_{207}^{+}$  细胞具有良性的组织学表现,且伴随大量炎性细胞及特征性的局部和全身性细胞因子风暴,部分病例在戒烟后出现“自发”消退,这些证据均指向 PLCH 是一种炎性病变<sup>[1,20]</sup>。近年来也有其他研究指出, LCH 是一种克隆性/肿瘤性疾病。BADALIAN-VERY 等<sup>[21]</sup>使用 2 种正交技术检测 LCH 病变活检组织,在超过 57% 的病例中发现了  $BRAF^{V600E}$  基因突变,该发现对于进一步认识 PLCH 的发病机制是一个“里程碑”式的突破。ZHANG 等<sup>[22]</sup>报道了一种可检测外周循环血中郎格汉斯样  $CD_{1a}^{+}$  细胞中  $BRAF$  和  $NRAS$  基因突变的检测方法。JOUENNE 等<sup>[23]</sup>报道了通过基因测序方法,在 117 例成年患者的 LCH 病变组织标本中检测出 36% 的标本具有  $BRAF^{V600E}$  基因突变,而后  $MAP2K1$ ,  $KRAS$ ,  $NRASQ61K/R$  等其他基因的突变也陆续被报道<sup>[24]</sup>。这些研究结果支持基因突变在 PLCH 发病机制中的致病作用,奠定了 PLCH 作为一种髓系肿瘤的认知基础。 $BRAF$  基因突变是丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路中最常见的突变,它是否与 PLCH 的疾病风险和预后相关目前尚无定论。WANG 等<sup>[25]</sup>研究发现,研究对象孤立性

肺受累组中  $BRAF^{V600E}$  基因均为野生型,而肺外器官受累组中有 33.3% 检测到  $BRAF^{V600E}$  基因突变。HÉRITIER 等<sup>[26]</sup>研究发现,LCH 患儿的  $BRAF^{V600E}$  基因突变与高危特征、永久性损伤和对化学治疗(简称化疗)的短期反应差相关。JOUENNE 等<sup>[23]</sup>提出,与儿童 LCH 不同, $BRAF^{V600E}$  基因与 PLCH 疾病结局无明显相关性。后续仍需大量临床及基础研究来证实基因通路 with 临床表现和疾病转归之间的关联性。

目前,PLCH 的发病机制尚未完全明确,吸烟、炎症和基因突变在 PLCH 发病机制中的关系有待进一步阐明。

## 2 治疗方法

### 2.1 戒烟

PLCH 患者早期无明显症状,部分患者的症状也可能自行消退或长期保持稳定状态,因此这部分患者无需治疗。鉴于吸烟在 PLCH 发病中扮演的重要角色,治疗方案中的首要措施即为戒烟。TAZI 等<sup>[27]</sup>进行了前瞻性队列研究,证明随着时间的推移,吸烟会增加肺功能恶化的风险,而戒烟与早期肺功能恶化的风险降低有关。ELIA 等<sup>[41]</sup>的回顾性研究得出了同样的结论,发现约有 62.5% 的成年 PLCH 患者在戒烟后肺部症状及影像学检查结果均好转。但 LI 等<sup>[28]</sup>报道了 1 例在戒烟后肺部弥漫性结节进一步增大、增多的相反病例。此外,2018 年 SHTEINBERG 等<sup>[29]</sup>报道了确诊 PLCH 后仍继续吸烟,但出现了病灶自发消退的案例。虽然戒烟对 PLCH 患者的影响不一致,但更多的报道提示戒烟有利于 PLCH 的治疗。戒烟对患者长期预后的影响有待大样本临床研究进一步明确。

### 2.2 皮质类固醇

当戒烟治疗无效,且病变严重或疾病进展时,可小剂量单用全身性皮质类固醇药物或联用长春碱治疗,这也是 PLCH 的一线治疗方案<sup>[30]</sup>。YAZICIOGLU 等<sup>[31]</sup>报道了 1 例肺移植后复发的 PLCH 患者,通过皮质类固醇治疗,肺部浸润灶吸收好转和呼吸状况明显改善。而在 FENG 等<sup>[32]</sup>的个案报道中,PLCH 患者经口服泼尼松单药治疗后,咳嗽症状好转,且双侧肺内微结节和囊肿病变明显减少。但目前关于皮质类固醇在 PLCH 治疗方面的研究缺乏大宗案例数据报道,且均为回顾性研究,也尚无临床研究对比戒烟与皮质类固醇在诱导疾病缓解方面的作用。因此,口服皮质类固醇对于 PLCH 患者的临床治疗作用有待进一步明确。长期使用全身性皮质类固醇可能导致严重骨质疏松、消化性溃疡、库欣综合征、股骨头或股骨头坏死,因此在评估使用全身性皮质类固醇药物时应慎重,且应密切观察患者有无相关不良反应发生。有报道称,吸入皮质类固醇可能对以可逆性气道阻

塞为表现的肺功能损害有改善作用<sup>[33]</sup>,但这种局部治疗方案的有效性还有待更多的临床研究证实。

### 2.3 化疗药物

儿童 LCH 的发病率远高于成人,临床研究报道更为多见。因此,相对儿童 LCH 化疗方案而言,成人 PLCH 的化疗方案多基于小规模回顾性研究或将儿童化疗方案延用于成人<sup>[34]</sup>。化疗药物多用于多器官受累或皮质类固醇治疗无效的进展期患者。长春碱为长春花中提取的生物碱,可抑制细胞的有丝分裂。除用于治疗 PLCH 外,长春碱也是成人 LCH 有效且耐受良好的一线治疗药物<sup>[35]</sup>。不能耐受长春碱或效果较差的 PLCH 患者,可运用克拉屈滨治疗。克拉屈滨为嘌呤核苷类似物,既往研究表明,克拉屈滨单药或联合阿糖胞苷可作为儿童难治性危险器官受累的 LCH 的抢救疗法<sup>[36]</sup>,但其用于成年 LCH 患者的报道较少。有研究显示,克拉屈滨单药治疗有利于改善成人 PLCH 患者的肺功能,减少肺部囊样改变<sup>[37-39]</sup>。另有研究表明,克拉屈滨单药治疗对于成年 PLCH 患者有效<sup>[34]</sup>。值得注意的是,克拉屈滨可导致明显骨髓抑制及免疫抑制,同时增加继发恶性肿瘤的风险<sup>[40]</sup>。故使用时需对患者进行密切监测、随访。

### 2.4 靶向药物

随着对 PLCH 发病机制的深入探寻,以  $BRAF^{V600E}$  为代表的基因突变被不断发现和证实,使靶向药物开发成为可能。MAPK 通路在细胞分化、增殖、凋亡过程中发挥作用,它在多数成年 PLCH 患者中被激活导致发病<sup>[23]</sup>,表现为一个或多个癌基因( $BRAF^{V600E}$ 、 $MAP2K1$  等基因)上游发生突变<sup>[12]</sup>。寻找 MAPK 通路有关的激活基因对于开发 PLCH 的治疗药物至关重要。维罗非尼为 BRAF 激酶抑制剂,主要用于治疗 Erdheim - Chester 病(ECD)。由于 LCH 与 ECD 均为起源于树突状细胞系的相关克隆性肿瘤,且两者均富含  $BRAF^{V600E}$  基因突变<sup>[41]</sup>,故维罗非尼逐渐被尝试用于治疗 LCH,并发现其对  $BRAF^{V600E}$  基因突变的 ECD/LCH 患者有显著疗效。此外,HAZIM 等<sup>[42]</sup>首次报道将维罗非尼及达拉非尼这 2 种 BRAF 抑制剂作为成人 LCH 的一线治疗药物,发现大多数患者对治疗反应良好,且对达拉非尼的耐受性相对更好。LORILLON 等<sup>[43]</sup>报道了 1 例多系统 PLCH 年轻吸烟患者  $MAP2K1$  基因突变,使用克拉屈滨治疗无效,而给予 MEK 抑制剂曲美替尼治疗后临床症状及肺部囊性改变明显好转。值得注意的是,BRAF 及 MEK 抑制剂可能导致斑丘疹、痤疮样皮疹等药品不良反应。同时,靶向药物还可能引起 MAPK 通路的另一种激活,导致严重的不良反应,如黑色素瘤患者的皮肤鳞状细胞癌和角化棘皮瘤。



## 2.5 其他

气胸为 PLCH 常见并发症,是 10% ~ 32% PLCH 患者首诊表现。有约 50% 的 PLCH 患者在气胸首次发作后的 2 年内可复发,这可能与 PLCH 疾病发生进展相关<sup>[44]</sup>,且多系统 PLCH 比孤立肺受累的 LCH 复发气胸的概率更高<sup>[45]</sup>。对于发生自发性气胸的年轻患者,应尽早完善 CT 检查,以提高 PLCH 的确诊率。针对合并气胸的 PLCH 患者,建议应尽快行胸膜固定术<sup>[12]</sup>。肺动脉高压是另一种常见并发症,在 PLCH 发病早期或晚期均可出现,并预示预后不良。当患者出现严重肺动脉高压及呼吸衰竭时,可采取肺移植治疗。既往研究表明,肺移植患者存活率低,美国一项大规模数据研究分析了全美国器官移植数据库的数据,显示 PLCH 患者肺移植后 5 年存活率为 49%,与法国的一个队列研究结论类似<sup>[46-47]</sup>;同时显示肺移植后的中位生存期为 5.1 年,且生存期与性别有关,其中女性中位生存期为 9.3 年,男性为 3.9 年。PLCH 肺移植后复发较少,目前这种案例仅有少量报道。复发的危险因素可能与肺外受累及移植后恢复吸烟相关<sup>[31]</sup>。

## 3 小结

目前更倾向于认为 PLCH 兼具炎症疾病和髓系肿瘤的特点。吸烟可通过直接刺激或间接影响而加快疾病的发生,但吸烟是否可以直接激活 MAPK 通路尚不明确。全身性皮质类固醇或皮质类固醇联合长春碱可用于一线治疗。化疗药物多用于多器官受累或病情进展的患者,其中克拉屈滨对于改善肺功能、减少肺部囊性改变已有报道。随着基因突变研究的深入,BRAF 及 MEK 抑制剂已逐渐用于 PLCH 临床治疗并取得了成效。但靶向药物的潜在药品不良反应提醒临床医师,在工作中仍需严格评估其有效性及患者的耐受性。

## 参考文献

- [1] ALLEN CE, MERAD M, MCCLAIN KL. Langerhans - cell histiocytosis[J]. N Engl J Med, 2018, 379(9): 856 - 868.
- [2] EMILE JF, ABLA O, FRAITAG S, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage - dendritic cell lineages[J]. Blood, 2016, 127(22): 2672 - 2681.
- [3] PICARSIC J, JAFFE R. Nosology and pathology of Langerhans cell histiocytosis[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2015, 29(5): 799 - 823.
- [4] ELIA D, TORRE O, CASSANDRO R, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a comprehensive analysis of 40 patients and literature review[J]. Eur J Int Med, 2015, 26(5): 351 - 356.
- [5] VASSALLO R, HARARI S, TAZI A. Current understanding and management of pulmonary Langerhans cell histiocytosis[J]. Thorax, 2017, 71(10): 937 - 945.
- [6] SOUSA C, RODRIGUES M, CARVALHO A, et al. Diffuse smok-

ing - related lung diseases: insights from a radiologic - pathologic correlation[J]. Insights Imaging, 2019, 10(1): 73.

- [7] MERAD M, MANZ MG, KARSUNKY H, et al. Langerhans cells renew in the skin through - out life under steady - state conditions[J]. Nat Immunol, 2002, 3(12): 1135 - 1141.
- [8] GINHOUX F, TACKE F, ANGELI V, et al. Langerhans cells arise from monocytes *in vivo*[J]. Nature Immunology, 2006, 7(3): 265 - 273.
- [9] DEMARTINO E, GO RS, VASSALLO R. Langerhans cell histiocytosis and other histiocytic diseases of the lung[J]. Clin Chest Med, 2016, 37(3): 421 - 430.
- [10] LORILLON G, TAZI A. How I manage pulmonary Langerhans cell histiocytosis[J]. Eur Respir Rev, 2017, 26(145): 170070.
- [11] HUTTER C, KAUER M, SIMONITSCH - KLUPP I, et al. Notch is active in Langerhans cell histiocytosis and confers pathogenic features on dendritic cells[J]. Blood, 2012, 120(26): 5199 - 5208.
- [12] SHAW B, BORCHERS M, ZANDER D, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2020, 41(2): 269 - 279.
- [13] BERNSTRAND C, CEDERLUND K, SANDSTEDT B, et al. Pulmonary abnormalities at long - term follow - up of patients with Langerhans cell histiocytosis[J]. Med Pediatr Oncol, 2001, 36(4): 459 - 468.
- [14] LIU H, OSTERBURG AR, FLURY J, et al. MAPK mutations and cigarette smoke promote the pathogenesis of pulmonary Langerhans cell histiocytosis[J]. JCI Insight, 2020, 5(4): e132048.
- [15] BROWN NA, ELENITOBA - JOHNSON KSJ. Clinical implications of oncogenic mutations in pulmonary Langerhans cell histiocytosis[J]. Current Opinion in Pulmonary Medicine, 2018, 24(3): 281 - 286.
- [16] YOUKELES LH, GRIZZANTI JN, LIAO Z, et al. Decreased tobacco - glycoprotein - induced lymphocyte proliferation *in vitro* in pulmonary eosinophilic granuloma[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1995, 151(1): 145 - 150.
- [17] AGUAYO SM, KING TE JR, WALDRON JA JR, et al. Increased pulmonary neuroendocrine cells with bombesin - like Immunoreactivity in adult patients with eosinophilic granuloma[J]. J Clin Invest, 1990, 86(3): 838 - 844.
- [18] HASHIMOTO M, YANAGISAWA H, MINAGAWA S, et al. TGF -  $\beta$  - Dependent dendritic cell chemokinesis in murine models of airway disease[J]. J Immunol, 2015, 195(3): 1182 - 1190.
- [19] PRASSE A, STAHL M, SCHULZ G, et al. Essential role of osteopontin in smoking - related interstitial lung diseases[J]. Am J Pathol, 2009, 174(5): 1683 - 1691.
- [20] ROUTY B, HOANG J, GRUBER J. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis with lytic bone involvement in an adult smoker: regression following smoking cessation[J]. Case Rep Hematol, 2015, 2015: 201536.

- [21] BADALIAN – VERY G, VERGILIO JA, DEGAR BA, et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis[J]. Blood, 2010, 116(11): 1919 – 1923.
- [22] ZHANG L, PACHECO – RODRIGUEZ G, STEAGALL WK, et al. BRAF and NRAS mutations in circulating Langerhans – like CD1a<sup>+</sup> cells in a patient with pulmonary Langerhans' cell histiocytosis[J]. Eur Respir J, 2017, 50(4): 1700521.
- [23] JOUENNE F, CHEVRET S, BUGNET E, et al. Genetic landscape of adult Langerhans cell histiocytosis with lung involvement[J]. Eur Respir J, 2019, 55(2): 1901190.
- [24] MOURAH S, HOW – KIT A, MEIGNIN V, et al. Recurrent NRAS mutations in pulmonary Langerhans cell histiocytosis[J]. Eur Respir J, 2016, 47(6): 1785 – 1796.
- [25] WANG J, XIE L, MIAO Y, et al. Adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis might consist of two distinct groups: isolated form and extrapulmonary recidivism type[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(4): 357.
- [26] HÉRITIER S, EMILE JF, BARKAOUI MA, et al. BRAF mutation correlates with high – risk langerhans cell histiocytosis and increased resistance to first – line therapy[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(25): 3023 – 3030.
- [27] TAZI A, DE MARGERIE C, NACCACHE JM, et al. The natural history of adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a prospective multicentre study[J]. Orphanet J Rare Dis, 2015, 10: 30.
- [28] LI Y, CAI HR, MA M, et al. A case of pulmonary Langerhans cell histiocytosis with braf v600e – negative and map2k1 – positive mutations presenting as diffuse nodules in chest high – resolution computed tomography after smoking cessation[J]. Chin Med J (Engl), 2016, 129(11): 1384 – 1386.
- [29] SHTEINBERG M, YEREMEKNO D, ADIR Y. Spontaneous resolution of pulmonary langerhans cell histiocytosis despite smoking[J]. Lung, 2016, 194(2): 331 – 332.
- [30] SALAMA HA, JAZIEH AR, ALHEJAZI AY, et al. Highlights of the Management of Adult Histiocytic Disorders: Langerhans Cell Histiocytosis, Erdheim – Chester Disease, Rosai – Dorfman Disease, and Hemophagocytic Lymphohistiocytosis[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2021, 21(1): e66 – e75.
- [31] YAZICIOGLU A, TURKKAN S, DEMIRAG F, et al. Recurrence pattern of pulmonary langerhans cell histiocytosis after lung transplantation: a case report[J]. Transplant Proc, 2016, 48(9): 3231 – 3233.
- [32] FENG YM, LI YS, LI YL, et al. Successful management of isolated pulmonary Langerhans cell histiocytosis in a 50 – year – old man with early diagnosis using transbronchial cryobiopsy: A case report[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(15): e15240.
- [33] RADZIKOWSKA E. Update on Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis[J]. Front Med (Lausanne), 2021, 7: 582581.
- [34] NÉEL A, ARTIFONI M, FONTENOY AM, et al. Long – term efficacy and safety of 2CdA (cladribine) in extra – pulmonary adult – onset Langerhans cell histiocytosis: analysis of 23 cases from the French Histiocytosis Group and systematic literature review[J]. Br J Haematol, 2020, 189(5): 869 – 878.
- [35] TAZI A, LORILLON G, HAROCHE J, et al. Vinblastine chemotherapy in adult patients with langerhans cell histiocytosis: a multicenter retrospective study[J]. Orphanet J Rare Dis, 2017, 12(1): 95.
- [36] KROOKS J, MIINKOV M, WEATHERALL AG, et al. Langerhans cell histiocytosis in children: Diagnosis, differential diagnosis, treatment, sequelae, and standardized follow – up[J]. J Am Acad Dermatol, 2018, 78(6): 1047 – 1056.
- [37] LORILLON G, BERGERON A, DETOURMIGNIES L, et al. Cladribine is effective against cystic pulmonary Langerhans cell histiocytosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 186(9): 930 – 932.
- [38] GROBOST V, KHOUATRA C, LAZOR R, et al. Effectiveness of cladribine therapy in patients with pulmonary Langerhans cell histiocytosis[J]. Orphanet J Rare Dis, 2014, 9: 191.
- [39] NASSER M, TRACLET J, COTTIN V. Effect of cladribine therapy on lung cysts in pulmonary Langerhans cell histiocytosis[J]. ERJ Open Res, 2018, 4(1): 1 – 3.
- [40] OH Y, HAYASE T, ITO T, et al. Cladribine – related myelodysplastic syndrome in Langerhans cell histiocytosis[J]. Pediatr Int, 2019, 61(4): 419 – 421.
- [41] DIAMOND EL, SUBBIAH V, LOCKHART AC, et al. Vemurafenib for BRAF V600 – mutant erdheim – chester disease and langerhans cell histiocytosis: analysis of data from the histology – independent, phase 2, open – label VE – BASKET study[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(3): 384 – 388.
- [42] HAZIM AZ, RUAN GJ, RAVINDRAN A, et al. Efficacy of BRAF – inhibitor therapy in BRAF V600E – mutated adult Langerhans cell histiocytosis[J]. Oncologist, 2020, 25(12): 1001 – 1004.
- [43] LORILLON G, JOUENNE F, BAROUDJIAN B, et al. Response to Trametinib of a Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis Harboring a MAP2K1 Deletion[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 198(5): 675 – 678.
- [44] LE GUEN P, CHEVRET S, BUGNET E, et al. Management and outcomes of pneumothorax in adult patients with Langerhans cell Histiocytosis[J]. Orphanet J Rare Dis, 2019, 14(1): 229.
- [45] RADZIKOWSKA E, BŁASIŃSKA – PRZERWA K, WIATRE, et al. Pneumothorax in Patients with Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis[J]. Lung, 2018, 196(6): 715 – 720.
- [46] DAURIAT G, MAL H, THABUT G, et al. Lung transplantation for pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: a multicenter analysis[J]. Transplantation, 2006, 81(5): 746 – 750.
- [47] WAJDA N, ZHU Z, JANDAROV R, et al. Clinical outcomes and survival from lung transplantation in patients with pulmonary Langerhans cell histiocytosis[J]. Respiriology, 2020, 25(6): 644 – 650.

(收稿日期: 2021 – 04 – 17)