

• 骨髓增生异常综合征专栏 •

免疫妥协与骨髓增生异常综合征*

Immune compromise and myelodysplastic syndromes

陶景莲¹ 韩冻¹ 邵宗鸿^{1,2}

[关键词] 骨髓增生异常综合征;免疫妥协;免疫抑制治疗;免疫检查点分子

Key words myelodysplastic syndromes; immune compromise; immunosuppressive therapy; immune checkpoint molecule

doi: 10.13201/j.issn.1004-2806.2019.11.002

[中图分类号] R733 [文献标志码] A



专家简介:邵宗鸿,天津医科大学总医院教授、主任医师、博士生导师;中华医学会血液学分会副主委;中国医师协会血液科医师分会副会长;中国免疫学会血液免疫学分会主委、临床流式细胞术学组主委;天津医师协会血液科医师分会会长;《中华血液学杂志》副总编、《临床血液学杂志》编委。

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)是一种恶性造血系统肿瘤性疾病,其主要表现为血细胞减少和高风险转白,发病机制主要包括免疫妥协和恶性克隆细胞的不断扩增。本文将对 MDS 的炎症反应及免疫检查点抑制剂治疗 MDS 的临床试验做一综述。

1 MDS 的恶性实质

从 1982 年以“病态造血”形态学特征为诊断依据的 FAB 分型,到 2001 年 WHO 诊断标准中纳入了染色体核型,再到 2008 年基于多参数综合诊断的 WHO 诊断标准,及目前 2016 年 WHO 诊断标准融入了 MDS 基因二代测序, MDS 的诊断历程实际上是人们对恶性克隆不断精准识别的过程,是由 MDS 的恶性本质决定的。

1.1 恶性克隆的不断增加

在针对 MDS 恶性克隆细胞的研究中我们发现, MDS 患者 CD34⁺ CD38⁻ 细胞亦高表达 CD123^[1-2]、CD47^[3]、CD96、TIM3^[4]。CD123⁺ 干细胞与白血病干细胞有相似的生物学行为;分选并体外培养 MDS 患者骨髓 CD34⁺ 干细胞后,检测其

分化指标 CD11b 低表达,而增殖指标 HLA-DR 高表达,提示 MDS 患者造血干细胞具有低分化、高增殖的特点,应用地西他滨处理可以诱导其分化,降低增殖。

TIM3⁺ 干细胞数量与 MDS 患者的疾病进展和不良预后关系密切, TIM3⁺ 干细胞具有分化异常、增殖过度 and 凋亡减低的恶性特性^[4]。近期我们的研究发现,体外分选 MDS 患者 TIM3⁺ 干细胞和 TIM3⁻ 干细胞进行瑞特染色,高倍镜下观察细胞形态,从形态学角度二者无显著性差异; TIM3⁺ 干细胞形成的 BFU-E、CFU-E、CFU-GM 集落均比 TIM3⁻ 干细胞及正常造血干细胞少,而 TIM3⁻ 干细胞形成的集落与正常造血干细胞无显著性差异; FISH 检测 TIM3⁺ 干细胞,其 20q-、-7 的异常信号比例高于 TIM3⁻ 干细胞;进一步将 TIM3⁺ 干细胞注入 NCG 小鼠体内,发现其可以继续增殖,且向髓系或淋系分化不良,而 TIM3⁻ 干细胞则可以向髓系或淋系分化。

1.2 基因突变的检测

通过二代测序识别 MDS 的基因突变已经纳入 2016 年 MDS 诊断标准中。最常见的基因突变包括 DNMT3A、NRAS、RUNX1、WT1、IDH2、剪接因子(包括 SRSF2、SF3B1、U2AF1)、TET2、ASXL1、SETBP1、STAG2、BCOR 和 TP53 突

* 基金项目:国家自然科学基金(No:81570111、81500101、81800123);天津市自然科学基金(No:16JCZDJC35300)

¹ 天津医科大学总医院血液内科(天津,300052)

² 天津医科大学第二附属医院

通信作者:邵宗鸿, E-mail: shaozonghong@sina.com

变等。

我们发现 MDS 患者 CD34⁺ 细胞低表达 TET2,应用 siRNA 下调 TET2 后,正常人骨髓 CD34⁺ 细胞凋亡率减低,细胞周期 S 期增加,提示 TET2 基因可能是 MDS 的“保护基因”^[5];而 DLK1 基因 mRNA 在 MDS 患者 CD34⁺ 细胞中表达增高,应用 siRNA 下调 DLK1 后,MDS 患者 CD34⁺ 细胞凋亡率增加,S 期减少,G0/G1 期阻滞,推测 DLK1 基因表达增加可能在 MDS 的发病机制中有重要作用^[6]。

2 MDS 的免疫状态

2.1 细胞因子

MDS 患者高表达 TNF- α 、IFN- γ 、TGF- β 、IL-6 及 IL-8 等细胞因子^[7-9];高表达炎症相关通路蛋白 TLR-1、TLR-2、TLR-4、TLR-6、TLR-7 及 TLR-9,当 MDS 患者转白时 TLR-9 下降^[10];MyD88 在 MDS 患者的 CD34⁺ 细胞高表达,与患者的危险度分层和生存率相关,且阻断 MyD88 可以促进红系造血^[11]。

Schneider 等^[12]敲除小鼠的 Rps14 基因后,小鼠出现贫血,在体外,红系出现分化障碍;5q-综合征患者骨髓细胞中亦高表达 S100A8 和 S100A9,而非 5q-综合征患者骨髓细胞未见 S100A8 和 S100A9 的高表达,炎症相关通路蛋白升高提示 5q-综合征的发病机制与炎症有关,故应用免疫调节剂来那度胺治疗有效,预后良好。非 5q-综合征患者只有 1/4 对来那度胺有反应^[13]。

2.2 调节 T 细胞

调节 T 细胞(Tregs;CD4⁺CD25^{high}FOXP3⁺或 CD4⁺CD25^{high}CD127^{low})受损与自身免疫病密切相关,而过度激活和肿瘤性疾病免疫逃逸有关^[14]。低危 MDS 患者 Tregs 数量减少,而高危 MDS 患者 Tregs 功能亢进,促进了白血病细胞的增殖^[15]。

2.3 NK 细胞

MDS 患者外周血 NK 细胞数量减少,功能低下,与患者病情进展和不良预后相关^[16-18]。本中心研究发现 MDS 患者 NK 细胞数量减少,功能减弱^[17,19]。

2.4 树突细胞

MDS 患者的树突细胞(DCs)激活 T 细胞的能力低于正常对照;荧光原位免疫杂交(FISH)和免疫分型分析 MDS 患者的 DCs 核型异常与恶性克隆细胞相似。Ma 等^[20]证实幼稚及成熟的单核细胞源性的 DCs 分化障碍,分泌的细胞因子在数量和质量上均较正常对照有差别,尤其是幼稚 DCs;如 IL-12 减少而 IL-10 增加。这些提示 MDS 患者“无力的”树突细胞池可能源于恶性克隆细胞。本中心研究发现 MDS 患者外周血树突细胞(pDC/mDC)相对不足;DCs 是机体特异性免疫应答的始

动者,有强大的抗原处理和提呈作用,能激活初始 T 细胞的抗原提呈细胞。MDS 患者外周血中 DCs 明显增多,其中髓样(mDC)明显增多,高表达 CD86,肿瘤坏死因子(TNF)增多,导致细胞凋亡和炎症损伤正常组织,出现外周血细胞减少,而浆细胞样(pDC)则没有随着恶性克隆的增加而相应增加,产生干扰素(IFN)相对不足,出现恶性克隆免疫逃逸。

2.5 间充质干细胞

骨髓间充质干细胞(MSCs)对造血起到营养和支持的作用,高危 MDS 与低危 MDS 患者比较有显著差异:高危 MDS 的 MSCs 分泌 TGF- β 增加,凋亡增加及 Tregs 增加;低危 MDS 的 MSCs 在抑制 DCs 分化和成熟方面能力减弱^[21-22]。

Medyouf 等^[23]发现 MDS 患者的造血干细胞可以从基因水平“改造”MSCs;这些被“改造”的 MSCs 可以诱导机体免疫耐受外源性 CD34⁺ 细胞,这些 CD34⁺ 细胞可以长期自我更新并出现髓系分化异常;更为重要的是,MDS 患者的造血干细胞可以通过“改造”MSCs 在“炎症反应”及“细胞因子-细胞因子受体相互作用”两方面的功能,来调控免疫微环境。

2.6 髓源性抑制细胞

髓源性抑制细胞(MDSCs)具有强大的免疫抑制功能,MDS 患者骨髓中 MDSCs 显著增多,Chen 等^[24]发现 MDSCs 显著促进骨髓无效造血,产生大量造血抑制因子直接作用于自身造血干祖细胞,同时抑制 T 细胞增殖和功能。前炎症因子 S100A9 与 CD33 相互作用驱动 MDSCs 大量扩增,从而诱导幼稚髓系细胞分泌抑制性细胞因子 IL-10 和 TGF- β ^[25]。我们得出相似的结论即 MDS 患者外周血及骨髓 MDSCs 数量增多,功能亢进,抑制 CD8⁺ T 细胞功能,促进其凋亡;MDS 患者无论外周血还是骨髓中 MDSCs 的数量均较对照组增多,并与 MDS 患者骨髓中 CD34⁺ 细胞数量、IPSS 评分呈正相关,治疗后 MDSCs 数量明显减少^[26]。通过 CD16 $\times$ CD33 双特异性杀伤抗体(BiKE)激活 NK 细胞,从而抑制 MDSCs,可能对 MDS 患者有治疗意义^[27]。

2.7 T 细胞及免疫检查点分子

国内外及我们近 10 年进行了大量的研究表明,高危 MDS 患者可能通过高表达免疫检查点分子来逃逸免疫监视系统,主要包括 CTLA4 和 PD-1^[28],同时 T 细胞向骨髓微环境中分泌前炎症因子 TNF- α 和 IFN- γ ,诱导肿瘤细胞高表达 PD-1 及其配体 PD-L1,促进了肿瘤细胞的免疫逃逸^[29]。此外,高危 MDS 原始细胞高表达 PD-L1;Yang 等^[29]及 Haroun 等^[30]发现 69 例 MDS 患者中有 36% 的患者 CD34⁺ 干祖细胞高表达 PD-L1,并且

对去甲基化治疗耐药。

MDS 患者 Th1/Th2 比例失衡:抗肿瘤细胞免疫中起主要作用的 Th1 细胞数目减少,功能低下;相对于 MDS 的恶性克隆负荷而言,MDS 患者 Th1 细胞极度缺乏。

我们最近的研究表明,MDS 患者 CD8⁺ T 细胞高表达 TIM3。TIM3⁺CD8⁺ T 细胞胞内低表达穿孔素及颗粒酶 B,高表达 CD95,对凋亡更敏感,提示 MDS 患者的 CD8⁺ T 细胞“耗竭”与 TIM3 高表达有关^[31]。CD8⁺ T 细胞与 MDSCs 或外源性 Gal-9 共培养后功能明显受抑,且该抑制效应可被 TIM3/Gal-9 信号通路抑制剂部分逆转;外源性 Gal-9 与 CD8⁺ T 细胞,共培养后 Notch1、EOMES(影响穿孔素、颗粒酶 B 分泌的信号通路蛋白)p-mTOR 及 p-AKT(影响 CD8⁺ T 细胞增殖的信号通路蛋白)明显减低。

Hayashi 等^[32]发现缺氧诱导因子 HIF1 α (一种炎症通路蛋白),在低危 MDS 及高危 MDS 患者均中等增高,但都远远低于真正感染性疾病诱导的 HIF1 α 水平,通过给模型鼠注射中等剂量的 HIF1 α 可以在模型体内模拟出病态造血、原始幼稚细胞增多等临床表现。

以上结果提示,低危 MDS 患者“焖烧着”的炎症反应相对于其恶性克隆负荷都是不够的,其强度不足以清除恶性克隆细胞,却又“无意中”伤害了正常造血细胞,导致血细胞减少;而高危 MDS 患者的炎症反应则已“坍塌”,免疫耐受恶性克隆细胞,使得白血病细胞不断扩增,最后发展为 AML。因此,无论是低危 MDS 还是高危 MDS 都不应该抑制细胞免疫,反而应该加强之。

3 增强细胞免疫治疗是有效的

大量研究显示,免疫检查点抑制剂治疗 MDS 有效。

近年来,关于免疫检查点分子 PD-1 和 CTLA-4 抑制剂获 FDA 批准,在转移性黑色素瘤取得成功,CTLA-4 抑制剂 ipilimumab 和 2 个针对 PD-1 的人源性 IgG4 单抗(pembrolizumab 和 nivolumab)在高表达共抑制分子的高危 MDS 患者中应用有抗肿瘤效果(一项 I b 期研究 NCT01953692^[33])。Garcia-Manero 等^[33]应用 pembrolizumab 治疗 28 例中高危 MDS 患者:在 27 例可评价的患者中,至少 4 次去甲基化治疗(HMA)失败后应用 pembrolizumab,总体有效率:1 例部分缓解,3 例(11%)达骨髓完全缓解,3 例(11%)血液学改善,14 例(52%)稳定,9 例(33%)疾病进展;3 级及以上不良反应有 2 例(7%)出现。中位总生存为 23 周,4/27(15%)患者生存时间>2 年。另外 2 项 I 期临床试验(NCT02530463、NCT01757639)应用 ipilimumab 治疗复发难治

MDS 患者,45%(5/11)高危 MDS 患者病情稳定,在这 5 例患者中 4 例病情稳定持续 6 个月以上,7 例患者出现 3 级及以上不良反应,可被皮质醇迅速纠正。

有研究表明应用阿扎胞苷(AZA)1 个周期后,61 例 MDS/AML 患者中有超过 50%高表达 PD-1、PD-L1 和 PD-L2(大于 2 倍以上),与 HMA 敏感的患者比较 AZA 耐药组 PD-1、PD-L1 和 PD-L2 三种基因明显高表达,提示免疫检查点分子的高表达可能是 HMA 耐药的机制之一,因此 HMA 联合 PD-1/PD-L1 抑制剂也可能克服 HMA 的耐药^[29,34]。

Garcia-Manero 等(NCT02530463)^[33]评估了初治的中高危 MDS 患者单用 nivolumab(cohort 1)、单用 ipilimumab(cohort 2)、nivolumab+ipilimumab(cohort 3)、AZA+nivolumab(cohort 4)、AZA+ipilimumab(cohort 5)、AZA+nivolumab+ipilimumab(cohort 6)的疗效,AZA+nivolumab(cohort 4)组总体有效率为 69%(9/13),其中 2 例达完全缓解和血液学改善,5 例达骨髓完全缓解。此外,对 HMA 反应欠佳的患者单用 ipilimumab,其总体有效率为 22%,而单用 nivolumab 则无反应。AZA+nivolumab(cohort 4)组对于初治高危 MDS 患者是最佳选择。

目前,CTLA-4 和 PD-L1 双阻断联合 AZA 应用于 MDS/AML 患者:一项 II 期临床研究(NCT02397720)主要用于年龄>65 岁的老年 AML 或 AML 的挽救治疗,另一项 II 期临床研究(NCT02530463)用于复发难治 MDS 患者,目前尚无结果。总之,HMA 去甲基化联合免疫检查点抑制剂很有可能成为高危 MDS 患者的一线治疗、化疗耐药的挽救性治疗、缺乏分子突变靶点的治疗^[28,35-36]。

4 MDS 的“异质性”,可通过“诊断性治疗”进行甄别并纯化

MDS 的“异质性”是指既公认“MDS 的恶性克隆性疾病”,又自相矛盾地固持“无恶性克隆造血”的良性“免疫性 MDS”的概念:“低危 MDS 患者存在过度的炎症反应,需要应用免疫抑制治疗,而高危 MDS 出现免疫妥协,需要去甲基化联合免疫检查点抑制剂治疗”的相互矛盾难以掌握尺度的理念。

我们认为对真正 MDS 患者使用免疫抑制治疗(CsA 和 ATG)治疗等于“饮鸩止渴”。反观这些所谓对免疫抑制治疗反应良好的“低危 MDS 患者”其所具备的特点为:有自身免疫性疾病的背景、B 淋巴细胞不少、原始细胞比例低、无预后不良的 MDS 恶性克隆的证据,与 Almeida 等^[37]、Santini 等^[38]推荐对年轻的、全血细胞减少、低增生性、正

常核型及 HLA-DR15⁺ 的 MDS 患者应用免疫抑制治疗“不谋而合”。

而这一部分“对免疫抑制治疗反应良好的低危 MDS 患者”正是我们提出的“免疫相关性全血细胞减少症(IRP)患者”:他们大多具有自身免疫性指标异常(如抗核抗体、类风湿因子、ESR、补体等),可以检测到损伤肝、肾、甲状腺、胰岛的自身抗体,溶血指标阴性,而血细胞减少则考虑为自身抗体原位损伤骨髓造血细胞所致。这些特点又恰恰与“自身免疫病表现的 MDS 患者”相符;可出现多脏器自身免疫损伤,Fozza^[39] 和 Komrokji 等^[40] 总结了 1408 例 MDS 患者,其中 391 例(28%)有自身免疫表现,如甲状腺功能低下或免疫性血小板减少症,女性多于男性,难治性贫血及难治性细胞减少伴多系异常及输血依赖的患者多见,这些患者预后更好(60 个月 vs 45 个月),转白率低(23% vs 30%)。IRP 概念的提出纯化了低危 MDS 的范畴,打破了 MDS 具有“异质性”的概念,不可将 IRP 与真正的 MDS 混为一谈。

5 结语

MDS 病理机制中的凋亡和炎症反应是机体免疫系统对 MDS 恶性克隆性造血的一种生理反应(免疫监视和清除机制),虽比无恶性克隆性造血的正常人“亢进”了些,但与其本身所肩负的监视和清除 MDS 恶性克隆已大到足以直接或间接引起正常血细胞减少相比仍显不足(如果足够,就不会出现恶性克隆性造血)。对于真正的 MDS(即使是处于低危阶段),若应用免疫抑制治疗,在保护正常造血细胞免遭炎症反应破坏的同时,也保护了“MDS 恶性克隆性细胞”。虽然获得了短暂的疗效,随之将是 MDS 恶性克隆暴风骤雨般不可遏制地扩增,加速 MDS 的进展,甚至转白,这无异于“饮鸩止渴”。因此,对真正的低危 MDS 非但不能抑制细胞免疫和凋亡,相反应该增强细胞免疫帮助机体迅速清除 MDS 恶性克隆,强调提高细胞免疫联合促造血因子“扶正”;高危 MDS 在给予去甲基化治疗或化疗杀伤恶性克隆“祛邪”的同时,应用免疫检查点抑制剂联合促造血因子加强“扶正”,期许更多的 MDS 患者从中获益。

参考文献

- [1] Li LJ, Tao JL, Fu R, et al. Increased CD34⁺ CD38⁻ CD123⁺ cells in myelodysplastic syndrome displaying malignant features similar to those in AML[J]. *Int J Hematol*, 2014, 100: 60—69.
- [2] Yue LZ, Fu R, Wang HQ, et al. Expression of CD123 and CD114 on the bone marrow cells of patients with myelodysplastic syndrome[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123: 2034—2037.
- [3] Jiang H, Fu R, Wang H, et al. CD47 is expressed abnormally on hematopoietic cells in myelodysplastic syndrome[J]. *Leuk Res*, 2013, 37: 907—910.
- [4] Tao JL, Li LJ, Fu R, et al. Elevated TIM3⁺ hematopoietic stem cells in untreated myelodysplastic syndrome displayed aberrant differentiation, overproliferation and decreased apoptosis[J]. *Leuk Res*, 2014, 38: 714—721.
- [5] Zhang W, Shao ZH, Fu R, et al. TET2 expression in bone marrow mononuclear cells of patients with myelodysplastic syndromes and its clinical significances[J]. *Cancer Biol Med*, 2012, 9: 34—37.
- [6] Zhang W, Shao Z, Fu R, et al. Effect of DLK1 on tumorigenesis in CD34(+) CD38(-) bone marrow cells in myelodysplastic syndromes[J]. *Oncol Lett*, 2013, 6: 203—206.
- [7] Barreiro L, Will B, Bartholdy B, et al. Overexpression of IL-1 receptor accessory protein in stem and progenitor cells and outcome correlation in AML and MDS[J]. *Blood*, 2012, 120: 1290—1298.
- [8] Pardanani A, Finke C, Lasho TL, et al. IPSS-independent prognostic value of plasma CXCL10, IL-7 and IL-6 levels in myelodysplastic syndromes[J]. *Leukemia*, 2012, 26: 693—699.
- [9] Ganan-Gomez I, Wei Y, Starczynowski DT, et al. Deregulation of innate immune and inflammatory signaling in myelodysplastic syndromes[J]. *Leukemia*, 2015, 29: 1458—1469.
- [10] Wei Y, Dimicoli S, Bueso-Ramos C, et al. Toll-like receptor alterations in myelodysplastic syndrome[J]. *Leukemia*, 2013, 27: 1832—1840.
- [11] Dimicoli S, Wei Y, Bueso-Ramos C, et al. Overexpression of the toll-like receptor (TLR) signaling adaptor MYD88, but lack of genetic mutation, in myelodysplastic syndromes[J]. *PLoS One*, 2013, 8: e71120.
- [12] Schneider RK, Schenone M, Ferreira MV, et al. Rps14 haploinsufficiency causes a block in erythroid differentiation mediated by S100A8 and S100A9[J]. *Nat Med*, 2016, 22: 288—297.
- [13] Santini V, Almeida A, Giagounidis A, et al. Randomized Phase III Study of Lenalidomide Versus Placebo in RBC Transfusion-Dependent Patients With Lower-Risk Non-del(5q) Myelodysplastic Syndromes and Ineligible for or Refractory to Erythropoiesis-Stimulating Agents[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34: 2988—2996.
- [14] Lambert C, Wu Y, Aanei C. Bone marrow immunity and myelodysplasia[J]. *Front Oncol*, 2016, 6: 172.
- [15] Mailloux AW, Sugimori C, Komrokji RS, et al. Expansion of effector memory regulatory T cells represents a novel prognostic factor in lower risk myelodysplastic syndrome[J]. *J Immunol*, 2012, 189: 3198—3208.
- [16] Hejazi M, Manser AR, Frobel J, et al. Impaired cytotoxicity associated with defective natural killer cell differentiation in myelodysplastic syndromes[J]. *Haematologica*, 2015, 100: 643—652.
- [17] Stringaris K, Marin D, Barrett AJ, et al. KIR gene

- haplotype; an independent predictor of clinical outcome in MDS patients[J]. *Blood*, 2016, 128: 2819—2823.
- [18] Aggarwal N, Swerdlow SH, TenEyck SP, et al. Natural killer cell (NK) subsets and NK-like T-cell populations in acute myeloid leukemias and myelodysplastic syndromes[J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2016, 90: 349—357.
- [19] Zhang W, Xie X, Mi H, et al. Abnormal populations and functions of natural killer cells in patients with myelodysplastic syndromes[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15: 5497—5504.
- [20] Ma L, Ceuppens J, Kasran A, et al. Immature and mature monocyte-derived dendritic cells in myelodysplastic syndromes of subtypes refractory anemia or refractory anemia with ringed sideroblasts display an altered cytokine profile[J]. *Leuk Res*, 2007, 31: 1373—1382.
- [21] Zhao Z, Wang Z, Li Q, et al. The different immunoregulatory functions of mesenchymal stem cells in patients with low-risk or high-risk myelodysplastic syndromes[J]. *PLoS One*, 2012, 7: e45675.
- [22] Wang Z, Tang X, Xu W, et al. The different immunoregulatory functions on dendritic cells between mesenchymal stem cells derived from bone marrow of patients with low-risk or high-risk myelodysplastic syndromes[J]. *PLoS One*, 2013, 8: e57470.
- [23] Medyouf H, Mossner M, Jann JC, et al. Myelodysplastic cells in patients reprogram mesenchymal stromal cells to establish a transplantable stem cell niche disease unit[J]. *Cell Stem Cell*, 2014, 14: 824—837.
- [24] Chen X, Eksioglu EA, Zhou J, et al. Induction of myelodysplasia by myeloid-derived suppressor cells[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123: 4595—4611.
- [25] Lechner MG, Liebertz DJ, Epstein AL. Characterization of cytokine-induced myeloid-derived suppressor cells from normal human peripheral blood mononuclear cells[J]. *J Immunol*, 2010, 185: 2273—2284.
- [26] Jiang HJ, Fu R, Wang HQ, et al. Increased circulating of myeloid-derived suppressor cells in myelodysplastic syndrome[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126: 2582—2584.
- [27] Gleason MK, Ross JA, Warlick ED, et al. CD16 × CD33 bispecific killer cell engager (BiKE) activates NK cells against primary MDS and MDSC CD33 + targets[J]. *Blood*, 2014, 123: 3016—3026.
- [28] Ok CY, Young KH. Checkpoint inhibitors in hematological malignancies[J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10: 103.
- [29] Yang H, Bueso-Ramos C, DiNardo C, et al. Expression of PD-L1, PD-L2, PD-1 and CTLA4 in myelodysplastic syndromes is enhanced by treatment with hypomethylating agents[J]. *Leukemia*, 2014, 28: 1280—1288.
- [30] Haroun F, Solola SA, Nassereddine S, et al. PD-1 signaling and inhibition in AML and MDS[J]. *Ann Hematol*, 2017, 96: 1441—1448.
- [31] Tao J, Li L, Wang Y, et al. Increased TIM3⁺ CD8⁺ T cells in myelodysplastic syndrome patients displayed less perforin and granzyme B secretion and higher CD95 expression[J]. *Leuk Res*, 2016, 51: 49—55.
- [32] Hayashi Y, Zhang Y, Yokota A, et al. Pathobiological Pseudohypoxia as a Putative Mechanism Underlying Myelodysplastic Syndromes[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8: 1438—1457.
- [33] Garcia-Manero G, Tallman MS, Martinelli G, et al. Pembrolizumab, a PD-1 Inhibitor, in Patients with Myelodysplastic Syndrome (MDS) after Failure of Hypomethylating Agent Treatment[J]. *Blood*, 2016, 128: 345—345.
- [34] Orskov AD, Treppendahl MB, Skovbo A, et al. Hypomethylation and up-regulation of PD-1 in T cells by azacytidine in MDS/AML patients: A rationale for combined targeting of PD-1 and DNA methylation[J]. *Oncotarget*, 2015, 6: 9612—9626.
- [35] Boddu P, Kantarjian H, Garcia-Manero G, et al. The emerging role of immune checkpoint based approaches in AML and MDS[J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59: 790—802.
- [36] Jelinek T, Mihalyova J, Kascak M, et al. PD-1/PD-L1 inhibitors in haematological malignancies; update 2017[J]. *Immunology*, 2017, 152: 357—371.
- [37] Almeida A, Fenaux P, List AF, et al. Recent advances in the treatment of lower-risk non-del(5q) myelodysplastic syndromes (MDS) [J]. *Leuk Res*, 2017, 52: 50—57.
- [38] Santini V. Treatment of low-risk myelodysplastic syndromes[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2016, 2016: 462—469.
- [39] Fozza C. The burden of autoimmunity in myelodysplastic syndromes[J]. *Hematol Oncol*, 2018, 36: 15—23.
- [40] Komrokji RS, Kulasekararaj A, Al Ali NH, et al. Autoimmune diseases and myelodysplastic syndromes [J]. *Am J Hematol*, 2016, 91: E280—283.

(收稿日期: 2019-08-17)