

造血干细胞移植中 KIR 及其配体 影响移植预后的研究进展*

徐郑丽¹ 赵翔宇¹

[关键词] 造血干细胞移植;杀伤性免疫球蛋白受体;配体

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2021.01.016

[中图分类号] R551.3 [文献标志码] A

Progress on the effect of KIR and its ligands on the prognosis of hematopoietic stem cell transplantation

Summary Natural killer cells(NK cells) are important components of innate immunity. Killer cell immunoglobulin like receptor(KIR) of NK cells influences the prognosis of relapse, infection and graft versus host disease after transplantation through NK cell alloreactivity. Under different transplantation modes, HLA-KIR interaction has indicated different effects on transplantation prognosis, and the current research results have not been unified. In this review, the effects of HLA-KIR interaction on transplantation prognosis from different donors have been respectively reviewed.

Key words hematopoietic stem cell transplantation; killer immunoglobulin receptor; ligand

造血干细胞移植是绝大多数血液系统疾病的有效治愈方法。移植失败的主要原因包括移植物抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)、严重感染以及疾病复发,而上述主要合并症的预后与移植后免疫重建密切相关^[1-2]。移植后免疫重建包括固有免疫重建及适应性免疫重建。其中,固有免疫重建尤其是自然杀伤细胞(NK 细胞)的重建时间早于适应性免疫,这有利于移植后早期对肿瘤和病原体的防御,与移植后移植物抗宿主病、感染及复发密切相关^[3]。NK 细胞有效发挥抗肿瘤及抗感染作用依赖于成熟功能的获得;既往研究认为 NK 细胞功能的获得主要依赖于 NK 细胞教育,是 NK 细胞表面杀伤免疫球蛋白受体(killer cell immunoglobulin like receptor, KIR)与自身人类白细胞抗原(HLA)相互识别的过程(表 1)。造血干细胞移植中, NK 细胞重建是一个动态的过程,既有 NK 细胞的数量和表型的逐渐恢复,又存在供者和受体不同的 HLA 共同影响;此外,移植后免疫抑制剂的使用可能会影响 NK 细胞的教育,这使得供受者间 HLA 和 KIR 组合的预测作用更加复杂;因此在不同的移植模式下,供受者 HLA-KIR 相互作用对移植预后影响不同。本文将从造血干细胞移植中供受者 HLA-KIR 相互作用对移植预后影响这一

角度进行综述。

表 1 人类 NK 细胞受体-配体

抑制性受体	特异性配体
KIR2DL1	HLA-C2(Lys80)
KIR2DL2/3	HLA-C1(Asn80)
KIR3DL1	HLA-Bw4
KIR3DL2	HLA-A * 3, -A * 11, -B * 27

1 同种反应性 NK 细胞在异基因造血干细胞移植中发挥重要的作用

同种反应性 NK 细胞可发挥移植物抗白血病(graft versus leukemia, GVL)的作用,能特异性杀伤受者体内残存的白血病细胞,影响移植后复发^[4];此外,同种反应性 NK 细胞对 GVHD 和感染的发生亦有影响^[5]。针对 NK 细胞同种异体反应性,目前有 2 种假说:“丢失自我”和“KIR/KIR 配体错配”。“丢失自我”指供者体内未认证的 NK 细胞(uneducated NK)回输至受者体内,受到移植后早期细胞因子活化而发挥杀伤效应;“KIR/KIR 配体错配”指供受者 NK 细胞 KIR 配体不合,当将供者体内经认证 NK 细胞(educated NK)回输至患者体内时,由于患者缺乏相应 KIR 配体,激活了供者来源的经认证 NK 细胞,从而发挥杀伤活性。

这 2 种模式的共同点在于,均未考虑患者 HLA- I 类分子对移植后 NK 教育的影响,因为 NK 教育是一个动态的过程, NK 细胞在重建过程中会适应患者体内的 HLA 环境,即供者 NK 细胞同种反应性是暂时的,可能会随着适应患者体内的

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:81670166);国家自然科学基金创新研究群体项目(No:81621001);北京市科技计划课题(No:Z171100001017098)

¹北京大学人民医院,北京大学血液病研究所,国家血液系统疾病临床医学研究中心,造血干细胞移植北京市重点实验室(北京,100044)

通信作者:赵翔宇, E-mail:zhao_xy@bjmu.edu.cn

HLA 环境出现改变;不同点在于丢失自我强调的是供者 uneducated NK 的作用,而 KIR/KIR 配体错配强调的是供者 educated NK 的作用。因此,不难理解后文中介绍,应用“丢失自我”模式和“KIR/KIR 配体错配”来预测 NK 细胞同种反应性对移植预后的影响,不同的移植中心结果会有不同。

2 造血干细胞移植模式下,供受者 KIR/HLA 相互作用对移植预后影响

如前所述,NK 细胞同种反应性影响移植后复发、感染和 GVHD 的发生,而 NK 细胞的同种反应性在很大程度上是由供者来源的 NK 细胞表面 KIR 与受者细胞 HLA 抗原相互识别所决定。但供者同种反应性 NK 细胞在患者体内能存活多久,是否重建出来的 NK 细胞仍然具有同种反应性,目前尚缺乏系统研究。

此外,NK 细胞同种反应性的影响因素较多,预处理方案、移植植物来源与组分、移植后免疫抑制剂的使用以及同种反应性 NK 细胞的定义均可影响研究结果。如 T 细胞的存在与否是影响移植后 NK 细胞同种反应性的重要因素。在体外非去 T 的 HLA 相合的移植模型中,Bjorklund 等^[6]团队发现移植后总体的 NK 细胞功能下降,直至移植后半年部分恢复,unlicensed NK 细胞处于低应答状态。Yu 等^[7]在体外去 T 的 HLA 相合的移植模型中,认为移植后 licensed NK 细胞受到肿瘤细胞表面 HLA 配体的抑制作用,unlicensed NK 细胞功能反而增强。因此,目前各个造血干细胞移植临床队列中的研究结果不尽相同。

2.1 同胞全合移植和非血缘供者移植模式下,KIR/HLA 对移植预后的影响

2.1.1 供受者 KIR/HLA 对复发的影响 KIR 和 HLA-I 类分子各自独立遗传。在 HLA 全相合的供受者中,近亲来源组合只有 25% 的供受者 KIR 表型完全相同,而非血缘关系的供受者 KIR 匹配率几乎为 0。移植后 NK 细胞表面的 KIR 重建由供者基因决定,表达抑制性 KIR 的供者 NK 细胞若在受者体内缺失相应的 HLA 配体,即抑制性 KIR-HLA 出现错配,抑制性 KIR 传递的抑制性信号减弱,NK 细胞功能活化,移植早期即有杀伤患者靶细胞的作用^[8]。同胞全合移植模式下,Hsu 等^[8]通过总结 178 例恶性血液病患者接受同胞全合体外去 T 移植,发现缺少供者抑制性 KIR 配体的患者复发率低,无疾病生存时间长;这在急性髓系白血病和骨髓增生异常综合征的患者中预测作用更加明显。一项来自以色列和意大利的多中心研究纳入了 203 例髓系肿瘤患者,接受减低毒性预处理方案的同胞全合($n=97$)和非血缘全合供者($n=106$)的移植,多因素结果显示患者缺失 C1 配体(C2/C2)组复发率明显减低^[9]。在泰国人群中

的研究发现,同胞全合移植后缺失 2 个以上配体的患者(Bw4, C1, C2, A11),复发率有减低的趋势($P=0.055$)^[10]。但也有研究结论不一致,在采集物为单纯外周血的同胞相合移植中,缺少 C1/C2 或 Bw4 配体的患者总生存和无疾病生存并无明显优势^[11]。在 105 例接受非体外去 T 的同胞全合移植治疗髓系肿瘤的患者中,KIR/HLA 错配对移植后的复发,生存和 GVHD 均无影响;进一步的功能实验发现移植后早期 NK 细胞的功能总体上呈低反应性,移植后早期主要是 NKG2A⁺ KIR⁻ 的 NK 细胞功能重建,而 NKG2A⁻ KIR⁺ 的 NK 细胞一直保持免疫耐受状态^[6]。在非血缘移植中,Miller 等^[12]在 536 例早期髓系血液病患者中,发现缺少 1 个或以上 KIR 配体的患者复发率明显减低;Hsu 等^[13]纳入了 1770 例接受非血缘供者移植的恶性血液系统疾病患者,研究显示在 HLA 不合组,缺少 C2 或 Bw4 配体的患者复发率显著降低;但这一现象在 HLA 相合的非血缘供者组并未得到重复。一项来自欧洲的多中心研究表明,非血缘移植中供受者 KIR 不合组总生存率、无疾病生存率明显高于供受者 KIR 相合组,2 组的移植相关死亡率也有区别(6% vs 40%, $P=0.01$);复发方面,KIR 不合组复发率有降低的趋势(6% vs 21%, $P=0.07$)^[14]。与此不同,Gagne 等^[15]发现供者 KIR3DL1⁺但缺少 Bw4 的患者在非血缘不合移植组,复发率明显增高。除了供受者 KIR 配体相合程度,KIR/HLA 配对强度对预后也有影响。Boudreau 等^[16]分析了 1328 例接受非血缘移植(包括 9/10,10/10 相合)的急性髓系白血病患者,发现供者 KIR3DL1/HLA-B 亲和力强度可预测疾病复发,强亲和力的亚组复发率明显高于亲和力弱和无亲和力的亚组,并据此提出根据 KIR3DL1/HLA-B 配对强度进行供者选择策略。近年来,越来越多的研究证明同胞全合/非血缘造血干细胞移植中,供受者 KIR 基因型相合、供者基因型类别对复发同样有影响^[17-18]。

2.1.2 供受者 KIR/HLA 对移植后 GVHD 和感染的影响 同种反应性 NK 细胞对造血干细胞移植后的 GVHD 和感染的发生也有影响,但不同研究的结论不完全一致,可能与预处理方案、回输物组分、供者来源等有关。在泰国 66 例接受同胞全合移植的人群中,发现缺失 2 个以上配体的患者(Bw4, C1, C2, A11),急性移植植物抗宿主病(aGVHD)发生率减低^[10]。一项前瞻性研究发现,接受同胞全合移植的髓系肿瘤患者中,缺失配体组 aGVHD 发生率减低^[19]。非血缘移植中,Miller 等^[12]在 479 例慢性粒细胞白血病患者中发现,KIR 配体缺失的患者 III~IV 度 aGVHD 的发生率增高。日本骨髓库工作组对 1489 例接受非血缘移植的患

者进行随访,发现移植物抗宿主(GVH)方向 KIR 配体不合组 aGVHD 发生率较高^[20]。另外,研究发现供受者 KIR 基因型相合、供者基因型类别对 GVHD 的发生也有影响^[21-22]。供受者 KIR 作用也影响移植后感染相关并发症。Cook 等^[23]在同胞全合的亚组中,发现供者活化性 KIR 对移植后巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)的复燃具有保护作用。在非血缘移植模式下, Schaffer 等^[24]在回顾性研究中发现, KIR 配体不合者移植相关死亡率明显增加,总生存率明显减低,其中导致移植相关死亡率升高的原因是感染率增加, GVHD 的发生并无区别。

2.2 单倍型移植模式下,供受者 KIR-HLA 相互作用对移植预后的影响

在自体移植、同胞全合移植、非血缘全合移植模式下,供者/患者 HLA 相同,当研究 KIR/HLA 相互作用对 NK 细胞功能影响时,只需要考虑 KIR 的变化。但在单倍型移植模式下,重建的供者 NK 细胞在随机的 HLA 环境中,混杂因素多, KIR/HLA 的相关研究有限且结论不一。

2.2.1 供受者 KIR/HLA 对单倍型相合移植后复发的影响

在体外去 T 的单倍型相合移植模式下,很多研究表明供受者 KIR 不合可以促进重建 NK 的 GVL 效应。Ruggeri 等^[25-26]先是体外实验证实了同种反应性 NK 发挥的 GVL 效应,进而该团队利用“丢失自我”和“配体缺失”模式发现,具有 GVH 方向同种反应性 NK 细胞可以杀伤受者残留的肿瘤细胞,从而预防复发,减少排斥。杜克大学团队回顾性分析了 84 例体外去 T 的单倍型移植患者,发现髓系肿瘤亚组中,患者缺失 HLA-C2 配体或者 Bw4 配体时生存好,缺失 HLA-C2 配体或 A3/11 配体时复发相关死亡率减低^[27]。目前世界公认的非体外去 T 单倍型相合移植体系包括北京方案(Beijing Protocol)与 PT-Cy 方案(Post-Cyclophosphamide Protocol)。探讨使用 PT-Cy 方案的单倍型移植后 KIR/HLA 不合影响结果的预后不少见,但数据相互矛盾。Willem 等^[28]在 51 例接受减低毒性预处理方案和外周血干细胞来源的患者中发现, KIR/HLA 不合者复发率减低,总生存好,从 NK 重建的角度看主要是 KIR2DL/HLA-C 不合发挥作用。相反,最近的一项回顾性多中心分析,包括 444 例急性白血病患者接受 PT-Cy 方案的单倍型相合移植,使用骨髓或外周血采集物作为干细胞来源,发现 KIR 配体不合者总生存差^[29]。在北京方案的模式下, Huang 等^[30]分析了 116 例单倍型相合移植治疗恶性血液病的患者,发现 KIR 配体不合者复发率高;在另一项回顾性资料中发现受者 KIR 配体的数目影响无疾病生存,即受者 KIR 配体多者预后好^[31]。在 97 例慢性粒细胞白

血病患者中发现,患者表达供者活化性/抑制性 KIR 基因的配体时复发率明显减低^[32]。此外,在单倍型相合移植模型中,研究报道供受者 KIR 基因型、单体型类别对复发也有影响^[33-34]。在 PT-Cy 模式下, Symons 等^[35]在 86 例以骨髓为移植物的患者中发现了供受者间抑制性 KIR 基因不匹配者复发率低,且总生存和无病生存延长;一项来自马德里的研究也得到类似的结果,即 PT-Cy 模式下,抑制性 KIR 基因不合者生存期长^[36]。

2.2.2 供受者 KIR/HLA 对单倍型相合移植后 GVHD 和感染的影响

在体外去 T 的单倍型相合移植模式下, Bishara 等^[37]分析了 62 例患者并发现 GVH 方向的同种反应性 NK 细胞可导致 III~IV 度 aGVHD 发生率增加并影响生存。在非体外去 T 的单倍型相合移植模式中, Huang 等^[30]在单中心研究中发现, KIR 配体不合者 aGVHD 发生率高。在 PT-Cy 模式下, Willem 等^[28]发现 KIR/HLA 不合,尤其是 KIR2DL/HLA-C 不合者, aGVHD 发生率明显增加; Torio 等^[38]分析了 30 例患者,发现 GVH 方向 KIR 配体不合的患者慢性 GVHD 发生率高。Mancusi 等^[39]在体外去 T 的单倍型移植模式中发现, KIR 配体不合的供者同时合并活化性 KIR 时(KIR2DS1/KIR3DS1)可降低非复发死亡率,且大部分是感染相关的非复发死亡;进一步的体外实验发现, KIR2DS1 结合其配体可上调 NK 细胞抗感染时产生的细胞因子。Zhao 等^[40]课题组还根据 KIR 的配体 HLA 在供受者间是否一致分组,在北京方案模式下发现与供者 HLA 配体相合的患者 NK 细胞数目及功能重建优于不合患者, CMV 感染及难治性 CMV 感染率低。

单倍型移植模式下,供受者 KIR-HLA 相互作用对移植预后的影响见表 2。

3 结语与展望

综上所述,我们对于 KIR-HLA 配受体与异基因造血干细胞移植的认识正在不断深入, KIR 受体通过同种反应性 NK 细胞活性介导了移植后 GVL 效应的产生,并影响移植后感染和 GVHD 等重要合并症的发生发展。目前研究结果不具统一性,与各个研究在预处理方案、移植物来源与组分、移植后免疫抑制剂的使用以及同种反应性 NK 细胞的定义不同密切相关。无论在同胞全合、非血缘还是单倍型相合造血干细胞移植中, KIR/HLA 配受体都应成为选择合适供者的重要考虑因素。但由于 KIR/HLA 作用引起 NK 同种反应活性的过程是复杂多变,影响因素较多,目前 KIR-HLA 相互作用如何指导供者选择尚未定论。在未来的研究中,研究群体的一致性对进一步明确 KIR/HLA 相互作用通过影响 NK 细胞同种反应活性进一步预测预后是非常必要的。

表 2 单倍型相合移植不同移植模式下 KIR/HLA 相互作用对预后的影响

预后影响	体外去 T	北京方案	PT-Cy 方案
复发	①GVH 方向 KIR 配体不合降低急性髓系白血病复发率 ^[23] ②HLA-C2 配体缺失降低急性髓系白血病复发相关死亡率 ^[25]	①KIR 配体不合组复发率高 ^[28] ②受者表达 KIR 配体数目多,无疾病生存高 ^[29] ③受者表达供者 KIR 配体降低慢性粒细胞白血病移植后复发率 ^[30]	①KIR2DL/HLA-C 不合降低移植后复发率 ^[26]
GVHD	①GVH 方向同种反应性 NK 增加 III~IV 度 aGVHD 发生率 ^[35]	①KIR 配体不合组 aGVHD 发生率增加 ^[28]	①KIR2DL/HLA-C 不合组 aGVHD 发生率明显增加 ^[26] ②GVH 方向 KIR 配体不合组慢性 GVHD 发生率高 ^[36]
感染	①KIR 配体不合合并活化性 KIR 时降低非复发死亡率(主要为感染相关) ^[37]	①供受者 KIR 配体相合组 CMV 感染及难治性 CMV 感染率低 ^[38]	—

参考文献

[1] 刘微,王倩,王茫桔,等. 异基因造血干细胞移植后巨细胞病毒再活化对急性髓系白血病复发和生存的影响[J]. 临床血液学杂志,2019,32(3):177-181.

[2] 冯一梅,张曦. 重视慢性移植抗宿主病的临床管理[J]. 临床血液学杂志,2019,32(9):651-655.

[3] Ullah MA, Hill GR, Tey SK. Functional Reconstitution of Natural Killer Cells in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation[J]. Front Immunol, 2016,7:144.

[4] Cooley S, Parham P, Miller JS. Strategies to activate NK cells to prevent relapse and induce remission following hematopoietic stem cell transplantation[J]. Blood,2018,131(10):1053-1062.

[5] Beksaç M, Dalva K. Role of killer immunoglobulin-like receptor and ligand matching in donor selection[J]. Bone Marrow Res,2012,2012:271695.

[6] Björklund AT, Schaffer M, Fauriat C, et al. NK cells expressing inhibitory KIR for non-self-ligands remain tolerant in HLA-matched sibling stem cell transplantation[J]. Blood,2010,115(13):2686-2694.

[7] Yu J, Venstrom JM, Liu XR, et al. Breaking tolerance to self, circulating natural killer cells expressing inhibitory KIR for non-self HLA exhibit effector function after T cell-depleted allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. Blood,2009,113(16):3875-3884.

[8] Hsu KC, Keever-Taylor CA, Wilton A, et al. Improved outcome in HLA-identical sibling hematopoietic stem-cell transplantation for acute myelogenous leukemia predicted by KIR and HLA genotypes[J]. Blood,2005,105(12):4878-4884.

[9] Shimoni A, Vago L, Bernardi M, et al. Missing HLA C group 1 ligand in patients with AML and MDS is associated with reduced risk of relapse and better survival after allogeneic stem cell transplantation with fludarabine and treosulfan reduced toxicity conditioning[J]. Am J Hematol,2017,92(10):1011-1019.

[10] Khanuntong S, Kuptawintu P, Upaisilpsathaporn K, et al. The effect of missing KIR ligands, activating KIR genotype and haplotype on the outcome of T-cell-replete hematopoietic stem cell transplantation from HLA-identical siblings in Thai patients[J]. HLA, 2016,87(6):422-431.

[11] Clausen J, Kircher B, Auberger J, et al. The role of missing killer cell immunoglobulin-like receptor ligands in T cell replete peripheral blood stem cell transplantation from HLA-identical siblings[J]. Biol Blood Marrow Transplant,2010,16(2):273-280.

[12] Miller JS, Cooley S, Parham P, et al. Missing KIR ligands are associated with less relapse and increased graft-versus-host disease(GVHD) following unrelated donor allogeneic HCT[J]. Blood,2007,109(11):5058-5061.

[13] Hsu KC, Gooley T, Malkki M, et al. International Histocompatibility Working, KIR ligands and prediction of relapse after unrelated donor hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancy[J]. Biol Blood Marrow Transplant,2006,12(8):828-836.

[14] Giebel S, Locatelli F, Lamparelli T, et al. Survival advantage with KIR ligand incompatibility in hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors[J]. Blood,2003,102(3):814-819.

[15] Gagne K, Busson M, Bignon JD, et al. Donor KIR3DL1/3DS1 gene and recipient Bw4 KIR ligand as prognostic markers for outcome in unrelated hematopoietic stem cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant,2009,15(11):1366-1375.

[16] Boudreau JE, Giglio F, Gooley TA, et al. KIR3DL1/HLA-B Subtypes Govern Acute Myelogenous Leukemia Relapse After Hematopoietic Cell Transplantation[J]. J Clin Oncol,2017,35(20):2268-2278.

[17] Sahin U, Dalva K, Gungor F, et al. Donor-recipient killer immunoglobulin like receptor (KIR) genotype matching has a protective effect on chronic graft versus host disease and relapse incidence following HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation[J]. Ann Hematol,2018,97(6):1027-1039.

[18] Elfshawi SM, Mossallam GI, El-Fattah RA, et al. The effect of killer cell immunoglobulin-like receptor genotype on outcome of hematopoietic stem cell transplantation from matched sibling[J]. Hum Immunol, 2017,78(11/12):684-691.

[19] Cardozo DM, Marangon AV, da Silva RF, et al. Syner-

- gistic effect of KIR ligands missing and cytomegalovirus reactivation in improving outcomes of haematopoietic stem cell transplantation from HLA-matched sibling donor for treatment of myeloid malignancies [J]. *Hum Immunol*, 2016, 77(10):861-868.
- [20] Yabe T, Matsuo K, Hirayasu K, et al. Donor killer immunoglobulin-like receptor (KIR) genotype-patient cognate KIR ligand combination and antithymocyte globulin preadministration are critical factors in outcome of HLA-C-KIR ligand-mismatched T cell-replete unrelated bone marrow transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2008, 14(1):75-87.
- [21] Bao XJ, Hou LH, Sun AN, et al. The impact of KIR2DS4 alleles and the expression of KIR in the development of acute GVHD after unrelated allogeneic hematopoietic SCT [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45(9):1435-1441.
- [22] Gaafar A, Sheereen A, Almohareb F, et al. Prognostic role of KIR genes and HLA-C after hematopoietic stem cell transplantation in a patient cohort with acute myeloid leukemia from a consanguineous community [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2018, 53(9):1170-1179.
- [23] Cook M, Briggs D, Craddock C, et al. Donor KIR genotype has a major influence on the rate of cytomegalovirus reactivation following T-cell replete stem cell transplantation [J]. *Blood*, 2006, 107(3):1230-1232.
- [24] Schaffer M, Malmberg KJ, Ringdén O, et al. Increased infection-related mortality in KIR-ligand-mismatched unrelated allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation [J]. *Transplantation*, 2004, 78(7):1081-1085.
- [25] Ruggeri L, Capanni M, Urbani E, et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants [J]. *Science*, 2002, 295(5562):2097-2100.
- [26] Ruggeri L, Mancusi A, Capanni M, et al. Donor natural killer cell allorecognition of missing self in haploidentical hematopoietic transplantation for acute myeloid leukemia: challenging its predictive value [J]. *Blood*, 2007, 110(1):433-440.
- [27] Chen DF, Prasad VK, Broadwater G, et al. Differential impact of inhibitory and activating Killer Ig-Like Receptors (KIR) on high-risk patients with myeloid and lymphoid malignancies undergoing reduced intensity transplantation from haploidentical related donors [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47(6):817-823.
- [28] Willem C, Makanga DR, Guillaume T, et al. Impact of KIR/HLA incompatibilities on NK Cell Reconstitution and Clinical Outcome after T Cell-Replete Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Posttransplant Cyclophosphamide [J]. *J Immunol*, 2019, 202(7):2141-2152.
- [29] Shimoni A, Labopin M, Lorentino F, et al. Killer cell immunoglobulin-like receptor ligand mismatching and outcome after haploidentical transplantation with post-transplant cyclophosphamide [J]. *Leukemia*, 2019, 33(1):230-239.
- [30] Huang XJ, Zhao XY, Liu DH, et al. Deleterious effects of KIR ligand incompatibility on clinical outcomes in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T-cell depletion [J]. *Leukemia*, 2007, 21(4):848-851.
- [31] Zhao XY, Huang XJ, Liu KY, et al. Prognosis after unmanipulated HLA-haploidentical blood and marrow transplantation is correlated to the numbers of KIR ligands in recipients [J]. *Eur J Haematol*, 2007, 78(4):338-346.
- [32] Zhao XY, Chang YJ, Xu LP, et al. HLA and KIR genotyping correlates with relapse after T-cell-replete haploidentical transplantation in chronic myeloid leukaemia patients [J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(6):1080-1088.
- [33] Michaelis SU, Mezger M, Bornhäuser M, et al. KIR haplotype B donors but not KIR-ligand mismatch result in a reduced incidence of relapse after haploidentical transplantation using reduced intensity conditioning and CD3/CD19-depleted grafts [J]. *Ann Hematol*, 2014, 93(9):1579-1586.
- [34] Oevermann L, Michaelis SU, Mezger M, et al. KIR B haplotype donors confer a reduced risk for relapse after haploidentical transplantation in children with ALL [J]. *Blood*, 2014, 124(17):2744-2747.
- [35] Symons HJ, Leffell MS, Rossiter ND, et al. Improved survival with inhibitory killer immunoglobulin receptor (KIR) gene mismatches and KIR haplotype B donors after nonmyeloablative, HLA-haploidentical bone marrow transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010, 16(4):533-542.
- [36] Bastos-Oreiro M, Anguita J, Martínez-Laperche C, et al. Inhibitory killer cell immunoglobulin-like receptor (iKIR) mismatches improve survival after T-cell-replete haploidentical transplantation [J]. *Eur J Haematol*, 2016, 96(5):483-491.
- [37] Bishara A, De Santis D, Witt CC, et al. The beneficial role of inhibitory KIR genes of HLA class I NK epitopes in haploidentically mismatched stem cell allografts may be masked by residual donor-alloreactive T cells causing GVHD [J]. *Tissue Antigens*, 2004, 63(3):204-211.
- [38] Torío A, Pascual MJ, Vidales I, et al. Donor Selection Based on Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptor (KIR) Genotype May Improve Outcome After T-Cell-Replete Haploidentical Transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2018, 50(2):679-682.
- [39] Mancusi A, Ruggeri L, Urbani E, et al. Haploidentical hematopoietic transplantation from KIR ligand-mismatched donors with activating KIRs reduces nonrelapse mortality [J]. *Blood*, 2015, 125(20):3173-3182.
- [40] Zhao XY, Luo XY, Yu XX, et al. Recipient-donor KIR ligand matching prevents CMV reactivation post-haploidentical T cell-replete transplantation [J]. *Br J Haematol*, 2017, 177(5):766-781.