

供者干细胞淋巴细胞亚群检测对异基因造血干细胞移植后免疫排斥反应及免疫重建的临床意义*

王雯娟¹ 龚莎¹ 马乐¹ 单琳玲² 赵娟¹ 关键虹¹ 刘亚琳¹ 贺鹏程¹

[摘要] 目的:探讨供者干细胞采集物中淋巴细胞亚群分布对患者移植后移植物抗宿主病(GVHD)及免疫重建的临床意义。方法:该研究为前瞻性研究,纳入2020年1月—2021年9月西安交通大学第一附属医院血液内科收治的82例行异基因造血干细胞移植患者的供者干细胞采集物,应用流式细胞仪进行淋巴细胞亚群检测,包括CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞、B细胞以及NK细胞的比例。以各亚群细胞比例的中位值为界限,分为≥中位值组和<中位值组,分析淋巴细胞亚群比例不同的干细胞移植受者发生GVHD的概率以及淋巴细胞恢复的差异。结果:与<中位值组比较,供者干细胞中CD4⁺T细胞≥中位值组患者在移植后发生GVHD的概率更高($P<0.05$);CD8⁺T细胞≥中位值组患者移植后淋巴细胞恢复情况明显优于<中位值组($P<0.05$)。2组B细胞、NK细胞在GVHD发生率及患者淋巴细胞恢复情况中,差异无统计学意义。结论:供者干细胞采集物中CD4⁺T细胞比例高的患者移植后GVHD发生率高,而CD8⁺T细胞比例高的患者移植后淋巴细胞的重建优于比例低者,可通过干细胞淋巴细胞亚群检测预判受者GVHD发生率以及移植后淋巴细胞恢复情况。

[关键词] 干细胞;淋巴细胞亚群;移植物抗宿主病;免疫重建

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.03.006

[中图分类号] R457.7 **[文献标志码]** A

The significance of lymphocyte subsets in graft for immune rejection and immune reconstruction in patients with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

WANG Wenjuan¹ GONG Sha¹ MA Le¹ SHAN Linling² ZHAO Juan¹
GUAN Jianhong¹ LIU Yalin¹ HE Pengcheng¹

(¹Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, 710061, China; ²Department of Clinical Laboratory, Ankang Hospital of Traditional Chinese Medicine)

Corresponding author: HE Pengcheng, E-mail: hepc@163.com

Abstract Objective: To study the clinical significance of lymphocyte subsets in graft for the incidence of graft-versus-host disease(GVHD) and immune reconstruction in patients with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation(allo-HSCT). **Methods:** Eighty-two patients with allo-HSCT have been included from patients hospitalized at the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University between January 2020 and September 2021 were analyzed prospectively. Lymphocyte subsets in graft, including CD4⁺T cells, CD8⁺T cells, B cells and NK cells were detected by flow cytometry. Based on the median proportion, all patients were divided into the higher-proportion group(≥median proportion) and lower-proportion(<median proportion). The relationship between proportion of lymphocyte subsets in graft and the incidence of GVHD and immune reestablishment after transplantation were analyzed. **Results:** The incidence of acute GVHD was higher in the higher-proportion group than that in the lower-proportion of CD4⁺T lymphocytes in graft($P<0.05$). While the immune reestablishment was better in the higher-proportion group of CD8⁺T lymphocytes than that in the lower-proportion($P<0.05$). There were no significant differences between higher-proportion and lower-proportion groups of B cells and NK cells in the incidence of GVHD and immune reestablishment. **Conclusion:** Patients with higher proportion of CD4⁺T lymphocytes in graft higher incidence of GVHD, and patients with higher proportion of CD8⁺T lymphocytes in graft have better immune reestablishment. The lymphocyte subsets analysis in graft may help predict the incidence of GVHD and immune reconstruction in patients after allo-HSCT.

Key words stem cells; lymphocyte subsets; graft-versus-host disease; immune reconstruction

*基金项目:陕西省自然科学基金一般项目(No:2022SF-303)

¹西安交通大学第一附属医院血液内科(西安,710061)

²安康市中医医院检验科

通信作者:贺鹏程,E-mail:hepc@163.com

引用本文:王雯娟,龚莎,马乐,等.供者干细胞淋巴细胞亚群检测对异基因造血干细胞移植后免疫排斥反应及免疫重建的临床意义[J].临床血液学杂志,2023,36(3):170-174. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.03.006.

异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)是治疗多种恶性血液病的重要手段,其成功与否不仅在于患者造血功能的重建,同等重要的是免疫功能的重建^[1]。除患者自身因素外,供者干细胞采集物是影响 allo-HSCT 结局的最重要因素。供者干细胞采集物主要成分为 CD34⁺造血干细胞、单个核细胞(淋巴细胞,单核细胞)、中性粒细胞、红细胞以及血小板等。其中 CD34⁺造血干细胞及单个核细胞是移植的主要有效成分,前者主要影响患者造血功能的重建,后者是移植后免疫重建的关键。单个核细胞中起主要作用的淋巴细胞是机体内最重要的免疫细胞。患者移植后淋巴细胞的恢复情况是免疫重建、移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)发生率和严重程度以及肿瘤复发风险的主要判断指标^[2-3]。但综合国内外研究,目前较少有文献报道供者干细胞采集物中淋巴细胞亚群比例对受者移植后免疫重建及 GVHD 发生的监测意义。因此,本研究设计前瞻性试验,分析供者干细胞采集物中淋巴细胞亚群,包括 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、B 细胞以及 NK 细胞数量和比例,对患者移植后免疫重建、GVHD 发生率的影响,旨在为预判患者移植后免疫功能恢复和 GVHD 提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 资料

选择 2020 年 1 月—2021 年 9 月西安交通大学第一附属医院血液内科收治的行 allo-HSCT 患者 82 例。急性白血病和再生障碍性贫血诊断标准参照 WHO 造血与淋巴组织肿瘤分类^[4]。淋巴瘤诊断标准参照《中国恶性淋巴瘤诊疗规范(2015 年版)》^[5]。纳入标准:①年龄 < 70 岁;②首次行 allo-HSCT;③供者和受者均可配合完成各项检查,并

签署知情同意书。排除标准:①合并有除血液病之外的其他肿瘤;②合并自身免疫性疾病;③合并精神疾病。患者预处理方案:①亲缘 HLA 全相合移植采用“改良 BU/CY”方案:阿糖胞苷(cytosine arabinoside, Ara-c) 2 g/(m²·d), 静脉滴注, 第-9 天;白消安(busulfan, Bu) 0.8 mg/kg, 6 h/次, 静脉滴注, 第-8 ~ -6 天;环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX) 1.8 g/(m²·d), 静脉滴注, 第-5 ~ -4 天;司莫司汀 200 mg/(kg·d), 静脉滴注, 第-3 天。②亲缘单倍体移植采用“改良 BU/CY+ATG”方案:Ara-c 4 g/(m²·d), 静脉滴注, 第-10 ~ -9 天;Bu 0.8 mg/kg, 6 h/次, 静脉滴注, 第-8 ~ -6 天;CTX 1.8 g/(m²·d), 静脉滴注, 第-5 ~ -4 天;司莫司汀 200 mg/(kg·d), 静脉滴注, 第-3 天;兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(anti-thymocyte globulin, ATG) 2.5 mg/(kg·d), 缓慢静脉滴注 12 h, 第-5 ~ -2 天。

1.2 试剂与仪器

流式细胞仪(Canto II)与淋巴细胞亚群试剂盒均购于美国 BD 公司。离心机为 kaida 低速离心机。

1.3 干细胞采集物的淋巴细胞亚群检测

留取 1~2 mL 干细胞采集物标本, EDTA 或肝素抗凝, 2 h 内进行检测。检测移植后 15 d、30 d 外周血淋巴细胞亚群。淋巴细胞亚群标记采用直接标记荧光抗体, 主要包括 CD45、CD3、CD4、CD8、CD19、CD56 免疫表型检测, 以 CD45/SSC 设门, 对单个核细胞群分析, 检测其中辅助/诱导 T 细胞(CD3⁺CD4⁺CD8⁻)、抑制/杀伤 T 细胞(CD3⁺CD4⁻CD8⁺)、T/δT 细胞(CD3⁺CD4⁻CD8⁻)、总 T 淋巴细胞(CD3⁺CD19⁻)、B 淋巴细胞(CD3⁻CD19⁺)、NK 细胞(CD3⁻CD56⁺), 多参数分析结果见图 1。

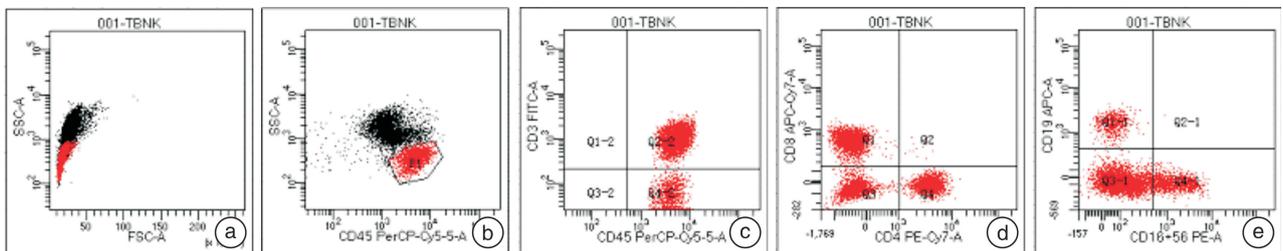


图 1 流式设门分析过程
a: 去黏连; b: 设门圈出淋巴细胞; c: 十字门分析 CD3⁺ 细胞; d: 十字门分析 CD4⁺/CD8⁺ 细胞; e: 十字门分析 CD19⁺/NK 细胞。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析, 率的比较采用 χ^2 检验; 均数比较首先进行 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验, 符合正态分布的采用 *t* 检验, 不符合正态分布的采用非参数检验 Mann-Whitney

U 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的临床特征

共计纳入 82 例 allo-HSCT 患者, 中位年龄为 33.5(2~65)岁, 其中男 55 例(67.1%), 女 27 例

(32.9%),男:女=2.04:1.00。急性髓系白血病患者 47 例(57.3%),急性淋巴细胞白血病患者 18 例(22.0%),再生障碍性贫血患者 13 例(15.9%),非霍奇金淋巴瘤患者 4 例(4.9%)。按是否发生 GVHD 进行分组,2 组患者性别、年龄及疾病分类差异无统计学意义,见表 1。

表 1 GVHD⁺与 GVHD⁻组患者基线特征

临床特征	GVHD ⁺ 组 (n=42)	GVHD ⁻ 组 (n=40)	P
性别/例(%)			0.697
男	29(69.0)	26(65.0)	
女	13(31.0)	14(35.0)	
年龄/岁	30.45±15.52	32.50±16.49	0.564
疾病分类/例(%)			0.965
急性髓系白血病	24(57.1)	23(57.5)	
急性淋巴细胞白血病	10(23.8)	8(20.0)	
再生障碍性贫血	6(14.3)	7(17.5)	
非霍奇金淋巴瘤	2(4.8)	2(5.0)	

2.2 干细胞采集物中淋巴细胞亚群比例对移植后 GVHD 的影响

根据供者干细胞采集物中检测的各亚群淋巴细胞比例将其分为≥中位值组和<中位值组,分别比较 2 组移植后 GVHD 的发生率以及淋巴细胞恢复情况,从而判断它们对移植后患者免疫重建和 GVHD 的影响。淋巴细胞正常值 20.0%~50.0%,中位值为 36.1%;CD3⁺CD4⁺T 细胞正常值 27.0%~51.0%,中位值为 39.0%。CD3⁺CD8⁺T 细胞正常值 15.0%~44.0%,中位值为 29.5%;B 淋巴细胞正常值 5.0%~18.0%,中位值为 11.5%;NK 细胞正常值 7.0%~40.0%,测定结果平均值为 14.5%。

82 例患者干细胞采集物中淋巴细胞比例的高低对移植后患者 GVHD 发生率的影响差异无统计学意义。淋巴细胞亚群检测结果显示,CD3⁺CD8⁺T 细胞、B 细胞以及 NK 细胞<中位值组和≥中位值组,移植后 GVHD 发生率差异无统计学意义;而 CD3⁺CD4⁺T 细胞的<中位值组和≥中位值组移植后 GVHD 差异有统计学意义(P=0.028),干细胞采集物中 CD3⁺CD4⁺T 细胞比例较高的患者在移植后更容易发生 GVHD(P=0.028)。见表 2。

2.3 干细胞采集物中淋巴细胞亚群比例对移植后淋巴细胞恢复的影响

同样将供者干细胞采集物中淋巴细胞及其亚群比例的结果分为<中位值组和≥中位值组,当患者移植后中性粒细胞计数恢复(>1.5×10⁹/L)时,比较其淋巴细胞恢复情况。结果显示供者干细

胞采集物中 CD3⁺CD8⁺T 淋巴细胞高于正常中位值组的患者移植后淋巴细胞恢复情况优于低于正常中位值组的患者,2 组比较差异有统计学意义(P=0.035),见表 3。

表 2 2 组患者移植后发生 GVHD 的情况

干细胞采集物 淋巴细胞数据	GVHD ⁺ 组 (n=42)	GVHD ⁻ 组 (n=40)	P
淋巴细胞			0.188
<中位值(n=39)	17(43.6)	22(56.4)	
≥中位值(n=43)	25(58.1)	18(41.9)	
CD3 ⁺ CD4 ⁺ T 细胞			0.028
<中位值(n=39)	15(38.5)	24(61.5)	
≥中位值(n=43)	27(62.8)	16(37.2)	
CD3 ⁺ CD8 ⁺ T 细胞			0.691
<中位值(n=51)	27(52.9)	24(47.1)	
≥中位值(n=31)	15(48.4)	16(51.6)	
B 细胞			0.702
<中位值(n=19)	9(47.4)	10(52.6)	
≥中位值(n=63)	33(52.4)	30(47.6)	
NK 细胞			0.702
<中位值(n=63)	33(52.4)	30(47.6)	
≥中位值(n=19)	9(47.4)	10(52.6)	

表 3 恶性血液病患者 allo-HSCT 后中性粒细胞重建时淋巴细胞恢复情况

干细胞采集物 淋巴细胞数据	移植后淋巴细胞/ (×10 ⁹ ·L ⁻¹)	P
淋巴细胞		0.829
<中位值(n=39)	3.60(1.93~11.65)	
≥中位值(n=43)	4.50(1.90~10.10)	
CD3 ⁺ CD4 ⁺ T 细胞		0.172
<中位值(n=39)	5.70(2.93~9.78)	
≥中位值(n=43)	2.70(1.68~12.83)	
CD3 ⁺ CD8 ⁺ T 细胞		0.035
<中位值(n=51)	3.45(1.93~7.25)	
≥中位值(n=31)	5.70(2.40~15.00)	
B 细胞		0.957
<中位值(n=19)	4.10(2.05~10.05)	
≥中位值(n=63)	4.20(1.88~12.40)	
NK 细胞		0.517
<中位值(n=63)	5.45(2.00~11.35)	
≥中位值(n=19)	3.00(1.60~14.30)	

检测移植后 15 d、30 d 的外周血淋巴细胞亚群,观察移植后各亚群恢复情况,见表 4。患者移植 15 d、30 d 检测淋巴细胞亚群 CD3⁺CD8⁺T 细胞的比值明显高于 CD3⁺CD4⁺T 细胞,CD3⁺CD4⁺T 细胞/CD3⁺CD8⁺T 细胞<1/3,CD3⁺CD8⁺T 细胞移植后恢复的更早、更快。

表4 恶性血液病患者 allo-HSCT 后 15 d、30 d 淋巴细胞亚群恢复情况

检测时间	CD3 ⁺ T 细胞/	CD3 ⁺ CD4 ⁺ T 细胞/	CD3 ⁺ CD8 ⁺ T 细胞/	B 细胞/	NK 细胞/
	(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	(×10 ⁹ ·L ⁻¹)
移植后 15 d	88.13±10.35	17.02±7.40	61.07±7.91	1.15±1.94	10.68±9.00
移植后 30 d	82.82±7.67	18.20±8.42	55.22±6.35	1.00±0.97	12.90±8.24

3 讨论

目前 allo-HSCT 是治疗恶性血液病的有效方法,在改善恶性血液病患者无病生存率和总生存率方面远远优于常规化疗,甚至是治愈某些白血病的唯一方法^[6]。但是移植后并发症主要为 GVHD、感染以及移植后复发,是影响移植患者生存时间及生存质量的重要因素^[7]。因此,有效地提前预判、预防移植后并发症及复发尤为重要。移植后免疫重建对患者整体生存有很大影响^[8],已有研究表明,淋巴细胞亚群是评估患者免疫功能,进而预判移植后并发症及复发的首要手段。目前关于患者淋巴细胞亚群在移植前后变化的研究较多,本研究着眼于供者干细胞采集物淋巴细胞亚群的分析,研究其与移植患者免疫功能恢复以及 GVHD 发生率的关系。

现已被证实的具有调节免疫应答功能的细胞主要包括免疫调节性 CD4⁺αβ⁻TCR⁺T 细胞,免疫抑制性 CD8⁺CD28⁻T 细胞,γδ⁻TCR⁺T 细胞,NK 细胞,αβ⁻TCR⁺CD4⁻CD8⁻(DN)T 细胞^[9]。供者淋巴细胞在移植早期活化,产生移植物抗白血病效应(GVL)来清除残留的肿瘤细胞,从而预防移植后复发^[10-12]。本研究对供者干细胞采集物中 CD4⁺T 淋巴细胞<中位值组与≥中位值组在受者移植后 GVHD 发生率进行比较,差异有统计学意义,供者干细胞采集物中 CD4⁺T 淋巴细胞比例高的患者在移植后更容易发生 GVHD。CD4⁺细胞的主要效应亚群有 Th1 细胞、Th2 细胞和 Th17 细胞,它们主要作用是激活免疫应答^[13]。而移植后早期受者体内的 T 细胞是来自于供者的记忆 T 细胞及其扩增,因此本研究中供者干细胞中 CD4⁺细胞比例高时,CD4⁺T 细胞效应亚群在受者体内扩增从而激活免疫应答,导致 GVHD 发生率升高。另外有研究发现 αβ⁻TCR⁺CD4⁻CD8⁻(DN)T 细胞通过 Fas/FasL 途径诱导细胞凋亡和保持外周 T 细胞免疫耐受,从而具有免疫抑制功能并介导移植耐受^[14],有研究表明 DNT 细胞具有抑制肿瘤细胞生长的作用^[15],有望成为肿瘤细胞免疫治疗的新方法。供者干细胞采集物中 CD4⁺T 细胞比例高时 DNT 细胞的含量就会相对较低,因此受者在移植后缺乏有效的免疫抑制也是发生 GVHD 的影响因素。通过本研究可考虑对于 CD4⁺T 细胞比例较高的干细胞在移植前有效降低其 CD4⁺T 细胞含量,可有效减少或预防患者移植后 GVHD 的

发生。

有研究表明,在化疗或移植后人 T 细胞的重建主要依赖胸腺依赖途径和外周途径^[16]。一种为迁至胸腺的 T 细胞依赖胸腺的进行类似从头发育的分化增殖,另一种为外周血中供者来源的成熟 T 细胞在受者体内进行自我扩增,也被称为自我平衡性扩增。由于移植后胸腺功能降低甚至消失导致这一时期受者存在免疫缺陷。因此,移植后早期 T 细胞重建主要依靠供者成熟 T 细胞的自我平衡性扩增。早期 T 细胞的扩增是偏倚的,CD8⁺T 细胞的扩增较 CD4⁺T 细胞更为明显,导致 CD4⁺/CD8⁺比例的倒置^[17-18],这与本研究的结果相一致,移植后 15 d、30 d 检测淋巴细胞亚群,CD8⁺T 淋巴细胞比例明显增高。由于行 allo-HSCT 的患者是骨髓移植,因此早期淋巴细胞的恢复受供者干细胞采集物中 CD8⁺T 细胞数量影响较大,这与本研究中供者干细胞淋巴细胞亚群分类 CD8⁺T 细胞比例高的干细胞在受者移植后淋巴细胞的重建优于比例低的干细胞相一致。当干细胞中 CD8⁺T 细胞比例高时,该细胞的自我平衡扩增更为明显,所以该类患者移植后淋巴细胞的早期恢复速度更快,机体抗感染能力相对更强^[19]。因此评估干细胞采集物中的 CD3⁺CD8⁺T 细胞数量对判断患者移植后免疫恢复情况存在一定意义。

综上所述,本研究通过对供者干细胞进行淋巴细胞亚群检测发现,CD4⁺T 细胞比例高的干细胞移植后受者发生 GVHD 的概率大大增加;干细胞中 CD8⁺T 细胞比例高时受者移植后淋巴细胞的重建优于比例低受者。可通过干细胞淋巴细胞亚群检测预判受者发生 GVHD 的概率以及移植后淋巴细胞恢复及免疫重建的恢复情况。此外,供者干细胞采集物淋巴细胞亚群分布可能与其外周血淋巴细胞亚群分布具有一致性。若有存在多位供者的情况下,根据其外周血淋巴细胞亚群分布情况,优先选择 CD4⁺T 细胞比例较低而 CD8⁺T 细胞比例较高的供者,可能更有利于受者移植后的恢复。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 赵潇滨,黄爱杰,胡晓霞,等. 恶性血液病患者异基因造血干细胞移植后骨髓 T 淋巴细胞亚群重建的动态观察[J]. 第二军医大学学报, 2019, 40(12): 1285-1291.
- [2] Ogonek J, Kralj JM, Ghimire S, et al. Immune Recon-

- stitution after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation[J]. *Front Immunol*, 2016, 7:507.
- [3] 刘晓亮,高素君,赵杨祉,等. 恶性血液病患者异基因造血干细胞移植后免疫细胞的重建[J]. *中华器官移植杂志*, 2017, 38(2):70-77.
- [4] Vardiman JW. The World Health Organization (WHO) classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues; an overview with emphasis on the myeloid neoplasms[J]. *Chem Biol Interact*, 2010, 184(1-2):16-20.
- [5] 石远凯,孙燕,刘彤华. 中国恶性淋巴瘤诊疗规范(2015年版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2015, (2):148-158.
- [6] 徐郑丽,赵翔宇. 造血干细胞移植中 KIR 及其配体影响移植预后的研究进展[J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(1):71-75.
- [7] Signori A, Crocchiolo R, Oneto R, et al. Chronic graft-versus-host disease is associated with inferior relapse risk irrespective of stem cell source among patients receiving transplantation from unrelated donors[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47(11):1474-1478.
- [8] Bergot AS, Buckle I, Cikaluru S, et al. Regulatory T Cells Induced by Single-Peptide Liposome Immunotherapy Suppress Islet-Specific T Cell Responses to Multiple Antigens and Protect from Autoimmune Diabetes[J]. *J Immunol*, 2020, 204(7):1787-1797.
- [9] Xu H, Lauer FT, Liu KJ, et al. Environmentally relevant concentrations of arsenite and monomethylarsonous acid inhibit IL-7/STAT5 cytokine signaling pathways in mouse CD3⁺CD4⁻CD8⁻ double negative thymus cells[J]. *Toxicol Lett*, 2016, 247:62-68.
- [10] Amezcua RA, Kaech SM. Immunology: The chronicles of T-cell exhaustion [J]. *Nature*, 2017, 543(7644):190-191.
- [11] Li N, Matte-Martone C, Zheng H, et al. Memory T cells from minor histocompatibility antigen-vaccinated and virus-immune donors improve GVL and immune reconstitution[J]. *Blood*, 2011, 118(22):5965-5976.
- [12] Dossa RG, Cunningham T, Sommermeyer D, et al. Development of T-cell immunotherapy for hematopoietic stem cell transplantation recipients at risk of leukemia relapse[J]. *Blood*, 2018, 131(1):108-120.
- [13] 袁晓燕,葛丽娜,赵家兴,等. 传染性单核细胞增多症患者外周血 T 细胞亚群检测及临床意义[J]. *中国微生态学杂志*, 2021, 33(6):679-682.
- [14] Strober S, Cheng L, Zeng D, et al. Double negative (CD4⁻CD8⁻alpha beta⁺) T cells which promote tolerance induction and regulate autoimmunity[J]. *Immunol Rev*, 1996, 149:217-230.
- [15] 王新梅,王雪野,韩梅,等. 人体外周血 CD3⁺CD4⁻CD8⁻ 双阴性 T 细胞体外扩增的实验研究[J]. *中国实验诊断学*, 2017, 21(10):1831-1834.
- [16] Mackall CL, Granger L, Sheard MA, et al. T-cell regeneration after bone marrow transplantation: differential CD45 isoform expression on thymic-derived versus thymic-independent progeny[J]. *Blood*, 1993, 82(8):2585-2594.
- [17] 王乾英,张玉明. 异基因造血干细胞移植后 T 淋巴细胞免疫重建研究进展[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2019, 24(2):100-104, 108.
- [18] Davoodzadeh GM, Kardar GA, Saeedi Y, et al. Exhaustion of T lymphocytes in the tumor microenvironment: Significance and effective mechanisms[J]. *Cell Immunol*, 2017, 322:1-14.
- [19] Carvalho A, Luca AD, Bozza S, et al. TLR3 essentially promotes protective class I-restricted memory CD8 T-cell responses to *Aspergillus fumigatus* in hematopoietic transplanted patients[J]. *Blood*, 2012, 119(4):967-977.

(收稿日期:2022-08-26)