

• 论著—临床研究 •

可溶性抑瘤因子 2 表达水平监测对儿童异基因
造血干细胞移植后早期重度急性移植物
抗宿主病的预测价值*商悦^{1,2} 王鑫^{1,2} 李俊^{1,2} 陈霞^{1,2} 任媛媛^{1,2} 刘芳^{1,2} 张陆阳^{1,2} 万扬^{1,2} 杨文钰^{1,2}
陈晓娟^{1,2} 陈玉梅^{1,2} 张丽^{1,2} 邹尧^{1,2} 竺晓凡^{1,2} 郭晔^{1,2}

[摘要] **目的:** 研究不同供者来源儿童异基因造血干细胞移植后监测外周血可溶性抑瘤因子 2 (soluble tumor suppressor factor 2, sST2) 表达水平对早期重度急性移植物抗宿主病 (acute graft-versus-host disease, aGVHD) 发生的临床预测价值。**方法:** 回顾性分析 2020 年 1 月至 2022 年 5 月在我院行 allo-HSCT 的 44 例患儿的临床资料, 将移植后 18 例发生 III~IV 度 aGVHD 的患儿作为观察组, 其余 26 例患儿作为对照组, 比较 2 组基线数据及患儿在移植前、移植后 14 天和 21 天 sST2 表达水平的差异。构建受试者工作特征曲线, 根据 sST2 表达中位水平分为 sST2 高表达组和低表达组, 比较 2 组患儿不同器官 aGVHD 的累积发生率。**结果:** 观察组和对照组患儿移植前、移植后 14 天外周血 sST2 水平比较差异无统计学意义, 观察组患儿移植后 21 天外周血 sST2 水平明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。移植后 21 天 sST2 诊断 III~IV 度 aGVHD 的受试者工作特征曲线下面积为 0.842 (95% CI 0.715~0.968), 对应的特异度为 96%, 灵敏度为 67%。根据移植后 21 天外周血 sST2 表达水平的中位数 (71 222.0 pg/mL), 将患儿分为高 sST2 组 (22 例) 和低 sST2 组 (22 例)。高 sST2 组 III~IV 度 aGVHD、2~4 级肠道 aGVHD、皮肤 aGVHD 发生率明显高于低 sST2 组 (63.6% vs 18.2%, $P = 0.002$; 59.1% vs 13.6%, $P = 0.002$; 90.9% vs 63.6%, $P = 0.031$); 高 sST2 组上消化道或肝脏 aGVHD 发生率有高于低 sST2 组的趋势, 但差异无统计学意义 (40.9% vs 18.2%, $P = 0.099$)。**结论:** 血液病患者不同供者来源异基因造血干细胞移植后 21 天外周血 sST2 表达水平升高有助于预测 III~IV 度 aGVHD 的发生。外周血 sST2 有望成为异基因造血干细胞移植后重度 aGVHD 的生物标志物, 仍需多中心、大样本进一步研究证实。

[关键词] 造血干细胞移植; 急性移植物抗宿主病; 可溶性抑瘤因子 2; 儿童

DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2024.03.005

[中图分类号] R457.7 **[文献标志码]** A

The value of monitoring the expression level of soluble tumor suppressor factor 2 in predicting early severe acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children

SHANG Yue^{1,2} WANG Xin^{1,2} LI Jun^{1,2} CHEN Xia^{1,2} REN Yuanyuan^{1,2} LIU Fang^{1,2}
ZHANG Luyang^{1,2} WAN Yang^{1,2} YANG Wenyu^{1,2} CHEN Xiaojuan^{1,2} CHEN Yumei^{1,2}
ZHANG Li^{1,2} ZOU Yao^{1,2} ZHU Xiaofan^{1,2} GUO Ye^{1,2}

(¹State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Haihe Laboratory of Cell Ecosystem, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin, 300020, China; ²Tianjin Institutes of Health Science)

Corresponding author: GUO Ye, E-mail: guoye@ihcams.ac.cn

Abstract Objective: To investigate the clinical value of monitoring the expression level of soluble tumor sup-

*基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (No: 82070201)

¹中国医学科学院血液病医院 (中国医学科学院血液学研究所), 实验血液学国家重点实验室, 国家血液系统疾病临床医学研究中心, 细胞生态海河实验室 (天津, 300020)

²天津医学健康研究院

通信作者: 郭晔, E-mail: guoye@ihcams.ac.cn

引用本文: 商悦, 王鑫, 李俊, 等. 可溶性抑瘤因子 2 表达水平监测对儿童异基因造血干细胞移植后早期重度急性移植物抗宿主病的预测价值 [J]. 临床血液学杂志, 2024, 37 (3): 168-172, 178. DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2024.03.005.

pressor factor 2(sST2) in peripheral blood after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation(allo-HSCT) in children from different donors in predicting the occurrence of early severe acute graft-versus-host disease (aGVHD). **Methods:** The clinical data of 44 children who underwent allo-HSCT in our hospital from January 2020 to May 2022 were retrospectively analyzed. Eighteen children with grade III-IV aGVHD after transplantation were selected as the observation group, and the remaining 26 children were selected as the control group. The baseline data and sST2 expression levels before allo-HSCT, 14 d and 21 d after allo-HSCT were compared between the two groups. The receiver operating characteristic curve was constructed. According to the median level of sST2 expression, the children were divided into a high sST2 expression group and a low sST2 expression group, and the cumulative incidence of aGVHD in different organs was compared between the two groups. **Results:** There was no significant difference in the level of peripheral blood sST2 before transplantation and 14 days after allo-HSCT between the observation group and the control group. The level of peripheral blood sST2 in the observation group was significantly higher than that in the control group 21 days after transplantation($P < 0.001$). The area under the receiver operating characteristic curve of sST2 for the diagnosis of grade III-IV aGVHD at 21 days after allo-HSCT was 0.842(95%CI 0.715-0.968), and the corresponding sensitivity was 96%, the specificity was 67%. The children were divided into high sST2 group(22 cases) and low sST2 group(22 cases) according to the median level of sST2(71 222.0 pg/mL) in peripheral blood on day 21 after transplantation. The incidence of grade III-IV aGVHD, grade 2-4 intestinal aGVHD, and skin aGVHD in the high sST2 group was significantly higher than that in the low sST2 group(63.6% vs 18.2%, $P = 0.002$; 59.1% vs 13.6%, $P = 0.002$; 90.9% vs 63.6%, $P = 0.031$). The incidence of upper gastrointestinal or hepatic aGVHD also tended to be higher than that in the low sST2 group, while there was no significant difference(40.9% vs 18.2%, $P = 0.099$). **Conclusion:** The elevated expression of sST2 in peripheral blood of children with hematological diseases at 21 days after allo-HSCT from different donors is helpful to predict the occurrence of III-IV aGVHD. Peripheral blood sST2 is expected to be a biomarker for severe aGVHD after allo-HSCT, which still needs to be further confirmed by multi-center and larger sample studies.

Key words hematopoietic stem cell transplantation; acute graft-versus-host disease; soluble tumor suppressor factor 2; child

异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation,allo-HSCT)是许多血液系统疾病的治疗手段之一,尽管移植技术日臻完善,移植的存活率逐渐提升,移植物抗宿主病(graft-versus-host disease,GVHD)仍是移植后非复发性死亡(non-relapse mortality,NRM)的主要原因之一^[1-3]。在移植的早期阶段确定预测重度急性移植物抗宿主病(acute graft-versus-host disease,aGVHD)发生的有效生物标志物有助于制定更个体化的GVHD治疗策略,减少NRM发生。最近的研究发现一些与aGVHD相关的血浆生物标志物,包括可溶性抑瘤因子2(soluble tumor suppressor factor 2,sST2)、白细胞介素(IL)-2受体 α 、肿瘤坏死因子受体1、肝细胞生长因子、人再生胰岛衍生蛋白- α 和T细胞免疫球蛋白黏蛋白-3等^[4-5]。在这些生物标志物中,ST2是预测aGVHD和NRM的非常有潜力的生物标志物^[6-7],而其在儿童不同供者来源allo-HSCT中的报道较少。本文通过分析患儿移植前后外周血sST2表达水平变化,以期发现sST2表达水平监测对儿童allo-HSCT后早期重度aGVHD的预测价值。

1 资料与方法

1.1 资料

选取2020年1月至2022年5月在我院行allo-HSCT的44例患儿为研究对象进行回顾性分析,其中男25例,女19例,中位年龄7.6(1~15)

岁。纳入标准:①年龄小于16岁;②首次行allo-HSCT术;③移植前重要器官功能尚可;④粒系早期植入成功;⑤移植后3周送检外周血sST2;⑥有完整临床资料及随访资料。排除标准:①患儿原发性植入失败或本病早期复发;不能定期随访;②未按规定时间采样;③静脉采血困难者(如有晕针、晕血史)。本研究通过我院医学研究伦理委员会批准(批准号:IIT2021009-EC-1),标本采集前均获得患儿监护人知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 试验分组 aGVHD分级采用MAGIC分级标准^[8-9]。将移植后40d内发生III~IV度aGVHD的患儿作为观察组,共18例;其余26例患儿作为对照组,其中6例未发生aGVHD,20例在移植后100d内发生I~II度aGVHD。

1.2.2 研究过程 监测患儿移植前、移植后2周左右(14 \pm 3)天及移植后3周左右(21 \pm 3)天sST2表达水平,分析比较基线数据及观察组与对照组患儿外周血中sST2表达水平差异,通过受试者工作特征(ROC)曲线验证外周血sST2表达水平对III~IV度aGVHD的诊断价值,根据sST2表达中位水平分为sST2高表达组和低表达组,比较2组患儿不同器官(肠道、皮肤、上消化道或肝脏)aGVHD的累积发生率。

1.2.3 外周血sST2的检测 采用美国Luminex公司的LUMINEX 200TM检测系统,使用xMAP

(multi-Analyte Profiling) 技术,对血浆 sST2 进行 Luminex 检测。收集研究对象的外周血 2 mL 至无抗凝剂采血管中,参照说明书操作,90 min 内上机检测,结合标准曲线读取结果。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 26.0 统计学软件进行数据分析。连续型计量资料以中位数(范围)表示,计数资料以例(%)表示,组间比较采用 Wilcoxon 符号秩和检验、Mann-Whitney *U* 检验、Fisher 确切概率法及 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。根据 ROC 曲线确定用于患儿标记物水平的灵敏度、特异度及 ROC 曲线下面积(AUC)。

2 结果

2.1 患儿基本资料

44 例接受 allo-HSCT 患儿的原发疾病有再生障碍性贫血、急性淋巴细胞白血病、急性髓系白血病、骨髓增生异常综合征等,其中观察组 18 例,对照组 26 例。随访截至 2023 年 8 月,2 组患儿中性粒细胞均植入成功,观察组 1 例患儿移植后 39 天血小板未植入,因重度 aGVHD、巨细胞病毒肠炎等病情危重,主动离院后死亡。观察组 aGVHD 发生的中位时间为移植后 20(14~38) d;对照组 6 例未发生 aGVHD,其余 20 例患儿 aGVHD 发生的中位时间为移植后 20.5(11~71) d。2 组间性别、年龄、中性粒细胞植入时间、供者来源、HLA 相合位数、预处理强度、GVHD 预防、细胞来源比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 sST2 在外周血中表达水平

观察组和对照组患儿移植前、移植后 14 天外周血 sST2 水平比较差异无统计学意义($P = 0.720, 0.876$),观察组患儿移植后 21 天外周血 sST2 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.001$),见表 2。

2.3 ROC 曲线下分析 sST2 对 III~IV 度 aGVHD 的诊断价值

进一步对患儿移植后 21 天外周血 sST2 水平与 III~IV 度 aGVHD 进行 ROC 曲线分析,结果见图 1。移植后 21 天外周血 sST2 诊断 III~IV 度 aGVHD 的 AUC 为 0.842 (95% CI 0.715 ~ 0.968),对应的特异度为 96%,灵敏度为 67%。

2.4 移植后外周血中高 sST2 组与低 sST2 组不同器官 aGVHD 的累积发生率

根据移植后 21 天外周血 sST2 表达水平的中位数(71 222.0 pg/mL),将患儿分为高 sST2 组($sST2 > 71\ 222.0$ pg/mL, 22 例)和低 sST2 组($sST2 \leq 71\ 222.0$ pg/mL, 22 例)。进一步比较 2 组不同器官 aGVHD 的累积发生率,结果显示高 sST2 组 III~IV 度 aGVHD、2~4 级肠道 aGVHD、皮肤 aGVHD 发生率明显高于低 sST2 组(63.6%

vs 18.2%, $P = 0.002$; 59.1% vs 13.6%, $P = 0.002$; 90.9% vs 63.6%, $P = 0.031$);高 sST2 组上消化道或肝脏 aGVHD 发生率有高于低 sST2 组的趋势,但差异无统计学意义(40.9% vs 18.2%, $P = 0.099$),见表 3。

表 1 观察组和对照组患儿基本资料比较

临床特征	观察组 (18 例)	对照组 (26 例)	<i>P</i>
性别/例(%)			0.447
男	9(50.0)	16(61.5)	
女	9(50.0)	10(38.5)	
中位年龄(范围)/岁	5.5(1~14)	9(2~15)	0.060
中位中性粒细胞植入时 间(范围)/d	15 (12~25)	17.5 (11~28)	0.479
原发疾病/例(%)			0.354
再生障碍性贫血	6(33.3)	6(23.1)	
急性淋巴细胞白血病	2(11.1)	8(30.8)	
急性髓系白血病	4(22.2)	9(34.6)	
混合细胞性白血病	1(5.6)	0	
骨髓增生异常综合征	2(11.1)	2(7.7)	
幼年型粒单核细胞白 血病	1(5.6)	0	
丙酮酸激酶缺乏症	1(5.6)	0	
先天性骨髓衰竭性 疾病	1(5.6)	1(3.8)	
供者来源/例(%)			0.528
同胞全相合	0	1(3.8)	
单倍体	9(50.0)	8(30.8)	
非血缘脐血	9(50.0)	17(65.4)	
HLA 相合位数/例(%)			0.369
5/10	7(38.9)	4(15.4)	
6/10	2(11.1)	3(11.5)	
7/10	3(16.7)	3(11.5)	
8/10	2(11.1)	3(11.5)	
9/10	3(16.7)	6(23.1)	
10/10	1(5.6)	7(26.9)	
预处理强度/例(%)			0.858
清髓性预处理	12(66.7)	18(69.2)	
减低强度预处理	6(33.3)	8(30.8)	
GVHD 预防/例(%)			0.581
环孢素+吗替麦考酚 酯+甲氨蝶呤	9(50.0)	8(30.8)	
环孢素+吗替麦考 酚酯	8(44.4)	14(53.8)	
环孢素+甲氨蝶呤	0	1(3.8)	
他克莫司+吗替麦考 酚酯	1(5.6)	3(11.5)	
细胞来源/例(%)			0.528
外周血	3(16.7)	4(15.4)	
外周血+骨髓	6(33.3)	17(65.4)	
脐血	9(50.0)	5(19.2)	

表2 观察组和对照组患儿移植前后sST2在外周血中表达水平比较

sST2 检测时间	观察组(18例)	对照组(26例)	P
移植前(44例)	10 562.4(2 816.0~19 645.0)	9 760.4(637.0~32 878.0)	0.720
移植后14天(34例 [△])	48 018.0(10 394.0~611 375.0)	55 346.0(9 386.0~200 421.0)	0.876
移植后21天(44例)	125 421.0(29 167.9~494 025.0)	41 448.5(12 186.0~171 010.0)	<0.001

[△]移植后14天共34例患者检测外周血sST2水平,其中观察组15例,对照组19例。

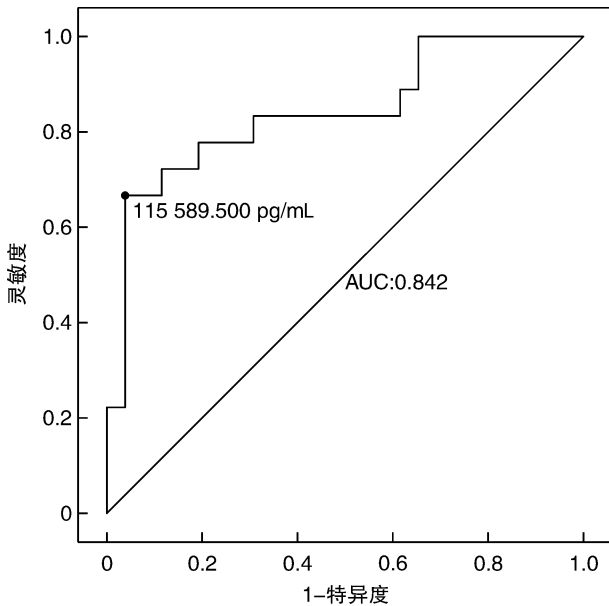


图1 sST2诊断Ⅲ~Ⅳ度aGVHD的ROC曲线

表3 高sST2组与低sST2组不同器官aGVHD的累积发生率比较

不同器官 aGVHD	高sST2组 (22例)	低sST2组 (22例)	P
aGVHD			0.002
Ⅲ~Ⅳ度	14(63.6)	4(18.2)	
0~Ⅱ度	8(36.4)	18(81.8)	
肠道 aGVHD			0.002
2~4级	13(59.1)	3(13.6)	
0~1级	9(40.9)	19(86.4)	
皮肤 aGVHD			0.031
有	20(90.9)	14(63.6)	
无	2(9.1)	8(36.4)	
上消化道/肝脏 aGVHD			0.099
有	9(40.9)	4(18.2)	
无	13(59.1)	18(81.8)	

3 讨论

aGVHD是allo-HSCT后发生率高且严重影响生存质量的并发症之一,一旦进展为Ⅲ~Ⅳ度aGVHD,往往病情严重、住院时间延长、治疗费用高昂,并且其诊断主要依靠临床症状,尚缺乏特异性及敏感性高的辅助诊断指标,及时抢先治疗较为困难^[10-11]。因此,寻找特异性的生物学标记物对于

早期诊断及精准治疗重度aGVHD显得尤为重要。已有研究从sST2分离提取的可靠性、取材相对非有创性与经济性、不同队列证实其对GVHD预测的有效性、测定样本的稳定性、成为药物靶点的潜能性等方面分析提出sST2是最理想的aGVHD生物标记物^[6]。

ST2是IL-1受体家族的成员,有跨膜(mST2)和可溶性(sST2)两种亚型,ST2的配体IL-33与mST2结合,根据疾病类型参与促炎或抗炎反应;sST2作为IL-33的“诱饵”受体,抑制IL-33/ST2L信号传导,在aGVHD病理生理过程中起到重要作用^[12-13]。当GVHD发生时,研究表明致病性T细胞(Th17和Tc17)分泌更多的sST2,表达更少的mST2,或可解释GVHD发生与外周血中sST2升高有关^[14]。

由于aGVHD通常发生在移植的早期阶段,因此建立可以在早期时间点预测aGVHD发生的生物标志物是有利的。Matsumura等^[15]在进行涵盖脐血、骨髓及外周血异基因干细胞移植成人患者中监测预处理前、移植当天、移植后14天、21天、28天的外周血sST2表达水平,发现21天sST2中位表达水平达最大值,并且发现移植后14天sST2表达水平可预测Ⅱ~Ⅳ度aGVHD发生。张爱萍等^[16]研究通过分析移植后29例患儿不同分级aGVHD第14天、28天sST2表达水平变化,发现移植后14天,Ⅱ~Ⅳ度aGVHD组血浆sST2蛋白水平较0~Ⅰ度aGVHD组上升,但差异无统计学意义;移植后28天,Ⅱ~Ⅳ度aGVHD组血浆sST2蛋白中位水平明显高于0~Ⅰ度aGVHD组($P=0.021$)。

本研究纳入44例接受allo-HSCT的儿童患者,涵盖同胞全合、单倍体及非血缘脐血移植,中位年龄7.6(1~15)岁,将发生Ⅲ~Ⅳ度aGVHD患儿作为观察组,0~Ⅱ度aGVHD患儿作为对照组。监测患儿移植前、移植后14天和21天sST2表达水平,发现2组患儿移植前、移植后14天外周血sST2水平差异无统计学意义($P=0.720、0.876$),观察组患儿移植后21天外周血sST2水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.001$)。因此,本研究提示监测移植后21天外周血sST2蛋白水平,可能预警重度aGVHD。

为了进一步分析外周血sST2蛋白表达水平

与重度 aGVHD 的相关性,本研究根据移植后 21 天 sST2 蛋白表达水平与患儿 100 d 内 III~IV 度 aGVHD 发生情况绘制了 ROC 曲线,结果显示 AUC 为 0.842(95%CI 0.715~0.968),此时预测 III~IV 度 aGVHD 的特异度为 96%,灵敏度为 67%。根据移植后 21 天外周血 sST2 表达水平的中位数(71 222.0 pg/mL),将患儿分为高 sST2 组和低 sST2 组,进一步比较 2 组不同器官 aGVHD 的累积发生率。结果发现高 sST2 组 III~IV 度 aGVHD、2~4 级肠道 aGVHD、皮肤 aGVHD 发生率明显高于低 sST2 组(63.6% vs 18.2%, $P=0.002$; 59.1% vs 13.6%, $P=0.002$; 90.9% vs 63.6%, $P=0.031$);高 sST2 组上消化道或肝脏 aGVHD 发生率有高于低 sST2 组的趋势,但差异无统计学意义(40.9% vs 18.2%, $P=0.099$)。有研究显示 GVHD 期间胃肠道是产生 sST2 的主要器官^[17],或可以解释外周血 sST2 预测肠道 aGVHD 的相关性,多篇关于移植后患者 sST2 水平可预测肠道 aGVHD 的研究亦有类似的发现^[15,18-19]。本研究证实外周血 sST2 水平不仅与重度肠道 aGVHD 的发生有关,还可预测皮肤 aGVHD。

研究报道在移植后的前 3 周内检测 ST2 对儿童和成人的 NRM 均具有预测价值^[7]。但本研究中仅 1 例患者出现 NRM,故难以对 NRM 发生率与外周血 sST2 蛋白中位水平的关系进行评估,但值得注意的是,此患者在 21 天检测 sST2 表达处于高水平。监测移植后 3 周外周血 sST2 蛋白水平可以预警重度 aGVHD,对临床抢先治疗、预后判断具有提示意义。

综上所述,移植后 21 天外周血 sST2 蛋白作为辅助早期诊断重度 aGVHD 的生物学标志物具有较高的特异性和敏感性,对不同供者来源的移植模式皆适用,并且与重度肠道和皮肤 aGVHD 的发生有关。因此,移植后早期监测外周血 sST2 蛋白对于早期预防和精准治疗 aGVHD 有较大的临床价值。但本研究的缺点为单中心回顾性研究,样本量有限,仍需多中心大样本的研究来进一步证实本研究结论。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Martini DJ, Chen YB, DeFilipp Z. Recent FDA Approvals in the Treatment of Graft-Versus-Host Disease[J]. *Oncologist*, 2022, 27(8): 685-693.

[2] 任瑞瑞,马梁明,王涛,等.单倍体与同胞相合异基因造血干细胞移植治疗恶性血液病疗效观察[J]. *临床血液学杂志*, 2023, 36(1): 44-48.

[3] 杜志丛,赵艳丽,曹星玉,等.单倍型供者造血干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血的单中心研究[J]. *临床血液学杂志*, 2023, 36(5): 366-372.

[4] Bidgoli A, DePriest BP, Saatloo MV, et al. Current Definitions and Clinical Implications of Biomarkers in Graft-versus-Host Disease[J]. *Transplant Cell Ther*, 2022, 28(10): 657-666.

[5] Major-Monfried H, Renteria AS, Pawarode A, et al. MAGIC biomarkers predict long-term outcomes for steroid-resistant acute GVHD[J]. *Blood*, 2018, 131(25): 2846-2855.

[6] Paczesny S. Post-haematopoietic cell transplantation outcomes: why ST2 became a 'golden nugget' biomarker[J]. *Br J Haematol*, 2021, 192(6): 951-967.

[7] Rowan CM, Pike F, Cooke KR, et al. Assessment of ST2 for risk of death following graft-versus-host disease in pediatric and adult age groups[J]. *Blood*, 2020, 135(17): 1428-1437.

[8] Schoemans HM, Lee SJ, Ferrara JL, et al. EBMT-NIH-CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2018, 53(11): 1401-1415.

[9] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识(III)——急性移植物抗宿主病(2020年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(7): 529-536.

[10] Hotta M, Satake A, Yoshimura H, et al. Elevation of Early Plasma Biomarkers in Patients with Clinical Risk Factors Predicts Increased Nonrelapse Mortality after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation[J]. *Transplant Cell Ther*, 2021, 27(8): 660. e1-660. e8.

[11] Zeiser R, Blazar BR. Acute Graft-versus-Host Disease-Biologic Process, Prevention, and Therapy[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(22): 2167-2179.

[12] Homsak E, Gruson D. Soluble ST2: A complex and diverse role in several diseases[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 507: 75-87.

[13] Ramadan AM, Daguindau E, Rech JC, et al. From proteomics to discovery of first-in-class ST2 inhibitors active in vivo[J]. *JCI insight*, 2018, 3(14): e99208.

[14] Balakrishnan B, Kulkarni UP, Pai AA, et al. Biomarkers for early complications post hematopoietic cell transplantation: Insights and challenges[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1100306.

[15] Matsumura A, Miyazaki T, Tachibana T, et al. Predictive Values of Early Suppression of Tumorigenicity 2 for Acute GVHD and Transplant-related Complications after Allogeneic Stem Cell Transplantation: Prospective Observational Study[J]. *Turk J Haematol*, 2020, 37(1): 20-29.

[16] 张爱萍,熊昊,王卓,等.儿童异基因造血干细胞移植后血浆 sST2/Reg3 α 蛋白水平与急性移植物抗宿主病的相关性[J]. *中国实验血液学杂志*, 2021, 29(4): 1334-1339.

- [5] Abdelhay A, Mahmoud AA, Al Ali O, et al. Epidemiology, characteristics, and outcomes of adult haemophagocytic lymphohistiocytosis in the USA, 2006-19: a national, retrospective cohort study[J]. *E Clinical Medicine*, 2023, 62: 102143.
- [6] Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, et al. Adult haemophagocytic syndrome[J]. *Lancet*, 2014, 383(9927): 1503-1516.
- [7] Ishii E, Ohga S, Imashuku S, et al. Nationwide survey of hemophagocytic lympho-histiocytosis in Japan[J]. *Int J Hematol*, 2007, 86(1): 58-65.
- [8] Sano H, Kobayashi R, Tanaka J, et al. Risk factor analysis of non-Hodgkin lymphoma associated haemophagocytic syndromes: a multicentre study[J]. *Br J Haematol*, 2014, 165(6): 786-792.
- [9] Lehmborg K, Nichols KE, Henter JI, et al. Study Group on Hemophagocytic Lympho-histiocytosis Subtypes of the Histiocyte Society. Consensus recommendations for the diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis-associated with malignancies[J]. *Haematologica*, 2015, 100(8): 997-1004.
- [10] Veerakul G, Sanpakit K, Tanphaichitr VS, et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: an analysis of etiology and outcome[J]. *J Med Assoc Thai*, 2002, 85 Suppl 2: S530.
- [11] Lorenz F, Klimkowska M, Pawłowicz E, et al. Clinical characteristics, therapy response, and outcome of 51 adult patients with hematological malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single institution experience[J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59(8): 1840-1850.
- [12] Parikh SA, Kapoor P, Letendre L, et al. Prognostic factors and outcomes of adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Mayo Clin Proc*, 2014, 89: 484-492.
- [13] Tamamyan GN, Kantarjian HM, Ning J, et al. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: Relation to hemophagocytosis, characteristics, and outcomes [J]. *Cancer*, 2016, 122(18): 2857-2866.
- [14] Henter JI, Elinder G, Söder O, et al. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Acta Paediatr Scand*, 1991, 80(4): 428-435.
- [15] Yu JT, Wang CY, Yang Y, et al. Lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: experience in adults from a single institution [J]. *Ann Hematol*, 2013, 92(11): 1529-1536.
- [16] Ménard F, Besson C, Rincé P, et al. Hodgkin lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: a disorder strongly correlated with Epstein-Barr virus [J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 47(4): 531-534.
- [17] 刘艺, 郭涛. 血液系统肿瘤治疗相关噬血细胞综合症的诊疗进展[J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(1): 16-20.
- [18] Shimazaki C, Inaba T, Nakagawa M. B-cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome[J]. *Leuk Lymphoma*, 2000, 38(1-2): 121-130.

(收稿日期: 2024-01-15)

(上接第 172 页)

- [17] Zhang J, Ramadan AM, Griesenauer B, et al. ST2 blockade reduces sST2-producing T cells while maintaining protective mST2-expressing T cells during graft-versus-host disease[J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(308): 308ra160.
- [18] 温建芸, 苗丽丽, 管迪, 等. 血浆生物标记物水平与儿童急性移植物抗宿主病的相关性[J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(31): 5032-5039.
- [19] 王叨, 王玮琳, 丁艳杰, 等. 人再生胰岛衍生蛋白、可溶性抑瘤因子 2、肿瘤坏死因子受体 1 在儿童异基因造血干细胞移植术后肠道急性移植物抗宿主病诊疗中的价值[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2022, 37(13): 992-996.

(收稿日期: 2023-10-16)