

• 论著—研究报告 •

抗人胸腺淋巴细胞球蛋白/抗淋巴细胞免疫球蛋白 在异基因干细胞移植治疗血液病的临床观察

蒙廷娜¹ 马家乐¹ 付杰¹ 冯凯¹ 李晓林¹ 张慈现¹

[摘要] **目的:**比较抗人胸腺淋巴细胞球蛋白(anti-thymocyte globulin, ATG)/抗淋巴细胞免疫球蛋白(anti-lymphocyte globulin, ALG)在异基因干细胞移植应用中的临床疗效及不良反应。**方法:**回顾性分析 2015 年 1 月至 2021 年 4 月我院 36 例接受异基因干细胞移植的恶性血液病患者的临床资料,包括基础疾病、年龄、性别、供者类别、HLA 配型相合度及回输的单个核细胞计数、CD34 细胞计数、预处理方案等。按照预处理方案选择 ATG 或 ALG 将患者进行分组,ATG 组 11 例,ALG 组 25 例。观察 2 组患者中性粒细胞及血小板植入情况,急性及慢性移植物抗宿主病发生情况、患者生存情况及移植后病毒感染率。**结果:**中位随访时间 26.4(2.0~71.3)个月,ATG 组和 ALG 组患者中位生存期分别为 32.9(9.0~41.0)个月和 38.0(5.0~71.3)个月,差异无统计学意义($P=0.44$)。截至随访结束,ALG 组和 ATG 组患者中性粒细胞植入的中位时间分别为 13.4 d 和 13.3 d,差异无统计学意义($P=0.30$)。ATG 组和 ALG 组患者死亡率分别为 27.3% 和 36.0%,差异无统计学意义($P=0.47$)。ALG 组和 ATG 组移植后病毒感染率分别为 12.0% 和 18.2%,差异无统计学意义($P=0.63$)。ALG 组和 ATG 组急性移植物抗宿主病发生率分别为 44.0% 和 45.5%,差异无统计学意义($P=1.00$);慢性移植物抗宿主病发生率分别为 44.0% 和 18.2%,差异亦无统计学意义($P=0.26$)。**结论:**ALG 在异基因干细胞移植的疗效与 ATG 相当,虽然 ALG 组慢性移植物抗宿主病发生率高于 ATG 组,但差异无统计学意义。

[关键词] 抗人胸腺淋巴细胞球蛋白/抗淋巴细胞免疫球蛋白;异基因造血干细胞移植;急性移植物抗宿主病;慢性移植物抗宿主病;恶性血液病

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.03.009

[中图分类号] R457.7 [文献标志码] A

Clinical observation of anti-thymocyte globulin/anti-lymphocyte globulin in allogeneic stem cell transplantation

MENG Yanna MA Jiale FU Jie FENG Kai LI Xiaolin ZHANG Cixian

(Department of Hematology, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou, 221000, China)

Corresponding author: ZHANG Cixian, E-mail: 18952171961@189.cn

Abstract Objective: To observe the clinical efficacy and adverse events of anti-thymocyte globulin(ATG)/anti-lymphocyte globulin(ALG) in allogeneic stem cell transplantation. **Methods:** The clinical data of 36 patients with hematologic malignancies who received allogeneic stem cell transplantation in our hospital from January 2015 to April 2021 were retrospectively analyzed. The clinical data of patients included age, basic disease, sex, donor type, match degree, mononuclear cell counts, CD34 counts and preparative regimen. According to the pretreatment scheme, patients were divided into ATG group and ALG group, with 11 cases in the ATG group and 25 cases in the ALG group. The implantation of granulocytes and platelets, the occurrence of acute and chronic graft versus host disease(GVHD), the survival of patients and the virus infection after transplantation in the two groups were observed. **Results:** The median follow-up time was 26.4(range 2.0 to 71.3) months. The median survival time of ATG group and ALG group was 32.9(range 9.0 to 41.0) months and 38.0(range 5.0 to 71.3) months, respectively, and there was no significant difference($P=0.44$). By the end of follow-up, the duration of neutrophils implantation in ALG group and ATG group was 13.4 days and 13.3 days, respectively, and there was no significant difference($P=0.30$). The mortality in ATG group and ALG group was 27.3% and 36.0%, respectively, and there was no significant difference($P=0.47$). The virus infection rates of ALG group and ATG group were 12.0% and 18.2%, respectively, and there was no significant difference($P=0.63$). The rates of acute GVHD in ALG group and ATG group were 44.0% and 45.5%, respectively, and there was no significant differ-

¹徐州市中心医院血液科(江苏徐州,221000)

通信作者:张慈现,E-mail:18952171961@189.cn

ence($P=1.00$). The rates of chronic GVHD in ALG group and ATG group were 44.0% and 18.2%, respectively, and there was no significant difference($P=0.26$). **Conclusion:** The efficacy of ALG in allogeneic stem cell transplantation is similar to that of ATG. However, the incidence of chronic GVHD in ALG group is higher than that of ATG group, but there is no significant difference.

Key words anti-thymocyte globulin/anti-lymphocyte globulin; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; acute graft versus host disease; chronic graft versus host disease; hematological malignancy

目前异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)被认为是治疗恶性血液病患者的唯一方法^[1]。研究指出移植相关的移植物抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)对预后造成不良影响,是影响该技术广泛应用的障碍^[2-5]。临床上,根据发生GVHD的时间分为急性和慢性GVHD(acute graft versus host disease, aGVHD/chronic graft versus host disease, cGVHD), aGVHD发生在移植100 d内, cGVHD发生于移植100 d后;而目前对于GVHD的病理诊断比较困难,对其的识别及临床诊断主要依据发生时间和受累靶器官的症状和严重程度而定。GVHD的影响因素主要包括供、受体间HLA配型相合度、有无血缘关系、性别、发病年龄、合并基础疾病、预处理方案及GVHD的预防等,进一步降低移植相关GVHD是我们追求的目标。多项研究报道^[6-9]证实抗人胸腺淋巴细胞球蛋白(anti-thymocyte globulin, ATG)在异基因干细胞移植包括减低预处理剂量、非血缘及单倍体移植中可有效降低GVHD的发生。在抗人淋巴细胞免疫球蛋白(anti-lymphocyte globulin, ALG)上市后,杨楠等^[10]通过比较猪ALG和兔ATG在接受免疫抑制治疗的再生障碍性贫血患者的情况,表明猪ALG在治疗效果、长期生存率、安全性及降低GVHD方面与兔ATG相当,但其治疗相关费用明显降低,疗效肯定。目前关于ALG/ATG在异基因干细胞移植中GVHD的发生率,尤其是在替代供者(无关供者、单倍体相合供者)的研究不多。本研究回顾性分析我院2015年至2021年36例接受异基因干细胞移植过程中使用ATG/ALG预防GVHD的血液病患者,收集患者的临床相关资料,比较截至随访时2组患者aGVHD及cGVHD的发生情况及病毒感染情况。

1 资料与方法

1.1 资料

纳入标准:①诊断为恶性血液病需要行异基因干细胞移植并已完善骨髓细胞学、骨髓活检、免疫分型、基因等相关检查明确诊断的患者;②有干细胞移植的适应证,并且有合适的干细胞供者;③在预处理方案中加入ATG或ALG预防GVHD;④移植后存活超过30 d;⑤无异基因干细胞移植的禁忌证。排除标准:①合并严重心、肝、肾等重要脏器功能异常;②无合适干细胞供者;③移植后存活

少于30 d;④预处理方案中无ATG或ALG。

回顾性分析我院2015年1月至2021年4月在异基因干细胞移植预处理方案中使用ATG或ALG的36例患者,收集整理患者的临床相关资料,包括年龄、供者类别、性别、配型相合度及回输的单个核细胞计数及CD34细胞计数。本研究经徐州市中心医院伦理委员会批准(批准文号: XZXY-LK-20211118-04),所有患者签署知情同意书。

1.2 预处理方案

19例患者采用预处理方案为氟达拉滨+环磷酰胺+ALG/ATG(FLu+CTX+ALG/ATG),具体为Flu 25~30 mg/m²/d -8~-5 d;CTX 50 mg/d -5~-2 d;ALG 25 mg/kg/d -5~-1 d(ATG 2.5 mg/kg/d -5~-1 d);17例患者采用白消安+环磷酰胺+ALG/ATG(BU+CTX+ALG/ATG),具体为BU 0.8 mg/kg q6 h -7~-4 d;CTX 60 mg/kg qd -3~-2 d;ALG 25 mg/kg/d -5~-1 d(ATG 2.5 mg/kg/d -5~-1 d)。

1.3 GVHD的防治

采用环孢素A或他克莫司联合短疗程甲氨蝶呤、ATG或ALG,包含或不包含霉酚酸酯预防GVHD。对于非血缘全相合异基因干细胞移植采用环孢素(-9 d 2.5 mg/kg/d,持续24 h静脉输注,根据环孢素浓度调整用量,造血重建后可耐受再改为口服5 mg/kg/d分2次服用)+甲氨蝶呤(15 mg/m²+1 d;10 mg/m²+3、+6、+11 d)+ALG 25 mg/kg/d -5~-1 d(ATG 2.5 mg/kg/d -5~-1 d)预防GVHD;半相合异基因干细胞移植除环孢素及甲氨蝶呤、ATG或ALG,增加吗替麦考酚酯(0.25 g bid -4 d开始约28 d)预防GVHD;而GVHD的一线治疗选用糖皮质激素,二线治疗选择包括间充质干细胞、抗CD25单抗、芦可替尼等。

1.4 感染及肝静脉闭塞病的预防

预处理前-9 d给予阿昔洛韦预防病毒感染,头孢类抗菌素(三代)预防细菌感染及盐酸小檗碱、诺氟沙星行肠道准备。移植后-3 d开始口服泊沙康唑预防真菌感染。每周2天口服复方磺胺甲恶唑片预防卡氏肺囊虫感染直至停用免疫抑制剂。移植前-9 d行坐浴及漱口预防局部感染;预防肝静脉闭塞病:移植前-9 d开始应用前列地尔剂量

为 10 μg/d,根据血小板情况调整,口服熊去氧胆酸 0.25 g bid 至移植后 30 d。

1.5 随访

通过电话回访、患者门诊记录及住院病历资料进行随访。随访截至 2021 年 4 月 1 日,观察 2 组患者中性粒细胞及血小板植入情况、急慢性 GVHD 发生率、病毒感染和总生存时间。

1.6 造血重建评定

中性粒细胞计数 $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 持续 3 d 的第 1 天为粒系植入时间,无血小板输注的情况下血小板计数 $\geq 20 \times 10^9/L$ 持续 7 d 的第 1 天为巨核系植入时间^[11]。急慢性 GVHD 定义参照文献^[12],具体为 aGVHD 发生在移植后 100 d 内,cGVHD 发生于移植 100 d 后;总生存期:患者造血干细胞回输后第 1 天至随访截止或患者死亡时间。

1.7 统计学处理

应用 SPSS 22.0 软件对数据进行统计分析。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验;生存分

析采用 Kaplan-Meier 法及 log-rank 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

2015 年 1 月至 2021 年 4 月共收集 36 例接受 ATG/ALG 预处理的 allo-HSCT 的血液病患者,主要疾病类型为再生障碍性贫血、急性髓系白血病、急性淋巴细胞白血病、骨髓增生异常综合征(高危组)及慢性髓系白血病,供者大多数为亲缘供者(34 例),HLA 配型大多数为半相合供者(25 例)。根据预处理方案中选择 ATG 或 ALG 进行分组,其中 ATG 组 11 例,ALG 组 25 例。ALG 组和 ATG 组外周血干细胞计数:单个核细胞计数的中位数分别为 $8.26(5.74, 9.61) \times 10^8/kg$ 和 $10.31(5.90, 13.02) \times 10^8/kg$;CD34 细胞计数的中位数分别为 $5.15(3.58, 7.26) \times 10^6/kg$ 和 $3.90(3.29, 6.09) \times 10^6/kg$ 。ALG 组和 ATG 组患者中位年龄分别为 31.5(15~49)岁和 31.8(9~65)岁。2 组患者性别、疾病类型、HLA 配型、预处理方案、供者类型、单个核细胞计数、CD34 细胞计数等基本资料比较,差异均无统计学意义,见表 1。

表 1 ATG 组和 ALG 组基本资料比较

	ALG 组(25 例)	ATG 组(11 例)	统计值	P
性别/例(%)			$\chi^2 = 1.178$	0.471
男	14(56.0)	4(36.4)		
女	11(44.0)	7(63.6)		
疾病类型/例(%)			$\chi^2 = 1.100$	0.820
再生障碍性贫血	14(56.0)	5(45.5)		
急性淋巴细胞白血病	4(16.0)	2(18.2)		
急性髓系白血病	5(20.0)	3(27.3)		
骨髓增生异常综合征	1(4.0)	1(9.1)		
慢性髓系白血病	1(4.0)	0		
年龄/岁	31.96 ± 13.63	30.64 ± 21.34	<i>t</i> = 0.225	0.210
HLA 配型/例(%)			$\chi^2 = 1.140$	0.439
半相合	16(64.0)	9(81.8)		
全相合	9(36.0)	2(18.2)		
预处理方案/例(%)			$\chi^2 = 0.340$	0.720
FLu+CTX+ALG/ATG	14(56.0)	5(45.5)		
BU+CTX+ALG/ATG	11(44.0)	6(54.5)		
供者类型/例(%)			$\chi^2 = 1.286$	0.936
父亲	8(32.0)	3(27.3)		
兄弟	7(28.0)	2(18.2)		
姐妹	5(20.0)	2(18.2)		
子女	3(12.0)	2(18.2)		
母亲	1(4.0)	1(9.1)		
非血缘	1(4.0)	1(9.1)		
单个核细胞计数/($10^8/kg$)	8.26(5.74, 9.61)	10.31(5.90, 13.02)	<i>Z</i> = -1.570	0.114
CD34 细胞计数/($10^6/kg$)	5.15(3.58, 7.26)	3.90(3.29, 6.09)	<i>Z</i> = -0.704	0.481

2.2 造血重建

ALG组和ATG组患者中性粒细胞植入的中位时间分别为13.4(9~19)d和13.3(11~15)d,差异无统计学意义($P=0.30$)。ATG组1例骨髓增生异常综合征患者在异基因干细胞移植后6个月血小板植入。

2.3 移植并发症

ATG组和ALG组患者移植后病毒感染主要为EB病毒和巨细胞病毒感染,分别为18.2%(2/11)和12.0%(3/25),差异无统计学意义($P=0.63$)。ATG组在干细胞移植后发生1例EB病毒感染,1例巨细胞病毒感染;ALG组发生2例EB病毒感染,1例巨细胞病毒感染。同时在预处理过程中,ATG组发生过敏反应5例(45.5%),ALG组发生过敏反应10例(40.0%)。ATG组在干细胞移植后5例(45.5%)发生aGVHD,2例(18.2%)发生cGVHD;ALG组11例(44.0%)发生aGVHD,主要是皮肤型;11例(44.0%)发生cGVHD,分别为5例肠道cGVHD,1例肝脏cGVHD,4例肺cGVHD,1例眼睛及皮肤cGVHD;2组aGVHD和cGVHD发生率比较,差异均无统计学意义($P=1.00,0.26$)。ATG组和ALG组患者移植后发生总排斥率分别为63.6%(7/11)和64.0%(16/25),差异无统计学意义($P=0.72$)。

2.4 生存情况

截至随访时间,ATG组和ALG组患者中位生存期分别为32.9(9.0~41.0)个月和38.0(5.0~71.3)个月,差异无统计学意义($P=0.44$),见图1。ATG和ALG组患者异基因干细胞移植后死亡率分别为27.3%(3/11)和36.0%(9/25),ALG组死亡率高于ATG组,但差异无统计学意义($P=0.47$)。ATG组11例患者中移植后死亡3例,主要死亡原因为肠道cGVHD;ALG组25例患者中移植后死亡9例,主要死亡原因为4例肠道cGVHD,1例肝脏cGVHD,4例肺cGVHD。

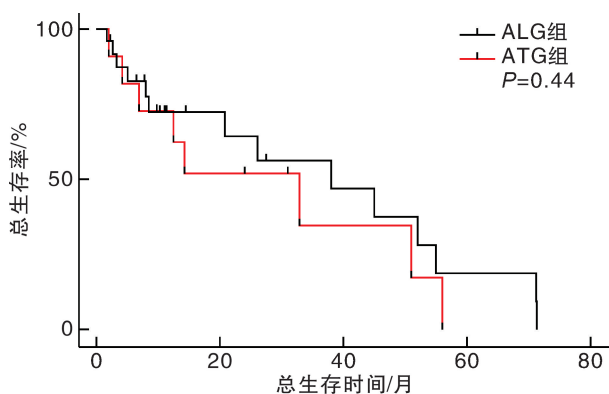


图1 ATG组与ALG组总生存率比较

3 讨论

目前对于血液恶性肿瘤患者,尤其是预后差且复发率高的患者,异基因干细胞移植有望成为根治的有效治疗方法。任瑞瑞等^[13]在82例恶性血液病患者分别接受异基因干细胞移植半相合和同胞全相合移植的疗效比较发现,移植方式对患者生存时间无影响,但移植前缓解状态和移植后重度aGVHD对患者的长期生存具有重要意义。研究证实ATG能够降低急慢性GVHD的发生率^[6]。Chen等^[14]研究报道在移植预处理过程中ALG总应答率高于ATG,且治疗费用减少,同样在一项^[15]回顾性41例重型再生障碍性贫血的研究中发现,ALG在异基因干细胞移植的预处理方案应用中安全性良好,可作为ALG的替代药物。因此越来越多的临床医生将ALG作为异基因干细胞移植预防GVHD的首选。张璞等^[16]研究观察国产ALG在我院初治重度再生障碍性贫血异基因干细胞的疗效发现,其预防GVHD与ATG相当,不良反应可耐受,且治疗费用降低。本研究通过回顾性分析2015年1月至2021年4月在我院接受异基因干细胞移植的36例恶性血液病患者,2组患者基本临床信息包括性别、年龄、供者类别、预处理方案、单个核细胞计数、CD34细胞计数等差异无统计学意义,但移植后发现使用ALG较ATG恢复快,中性粒细胞植入较早,与既往文献^[10,16]报道一致。截至随访时间,ATG组和ALG组患者中位生存期分别为32.9(9.0~41.0)个月和38.0(5.0~71.3)个月,2组患者总生存率差异无统计学意义。

马秀慧等^[17]研究发现患者使用免疫抑制剂(ATG/ALG)发生血清病或过敏反应率约为50%,但ATG较ALG更易引起过敏反应。我院在预处理过程中应用ATG/ALG时,ATG组发生过敏反应5例(45.5%),ALG组发生过敏反应10例(40.0%),与既往文献报道一致。另外,ATG组发生1例关节痛,不排除血清性关节炎。

移植相关GVHD的发病机制包括T、B淋巴细胞的免疫性效应,炎症细胞因子释放,预处理的组织损伤等最终导致宿主靶器官的损害。目前研究发现可通过减轻预处理毒性及改良免疫抑制药物、提高供-受体HLA匹配度等预防GVHD的发生。刘硕等^[18]在异基因干细胞治疗急性白血病中发现过多的淋巴细胞在一定程度上有增加GVHD发生的趋势,由于ATG有更强的淋巴细胞清除率,可能会降低GVHD。陈欣等^[19]通过回顾性分析46例再生障碍性贫血患者接受异基因干细胞移植发现,ALG组与ATG组患者治疗后2组总生存率相近,但前者并不增加GVHD及感染等移植后并发症的发生率。本文回顾性分析我院36例接受异基因干细胞移植的恶性血液病患者,发现ALG

组与 ATG 组患者移植后发生总排斥率及急性 GVHD 差异无统计学意义。关于 cGVHD 发生率,本研究发现 ALG 组高于 ATG 组,分别为 44.0% 和 18.2%,但差异无统计学意义。根据 ATG 在体内代谢特点,研究表明若在回输干细胞前患者体内 ATG 较高,可有效降低 cGVHD 及中重度 cGVHD 的发生,并且患者干细胞植入的失败率也较低^[20]。由于研究入组患者较少,还需进一步验证。另外,本研究发现 ALG 组 1 例再生障碍性贫血患者在移植后 3 年出现 IV 度皮肤型 cGVHD,表现为全身皮疹伴苔藓样改变,给予激素联合环孢素、他克莫司后效果不佳,给予间充质干细胞联合他克莫司软膏、甲氨蝶呤等抗排斥治疗后,患者苔藓样皮肤逐渐消退,恢复正常皮肤,但具体机制不明。Whangbo 等^[21]研究发现调节性 T 细胞可抑制自身和同种异体免疫耐受,猜测可能为间充质干细胞在骨髓中可分化为各种非造血细胞的祖细胞及免疫调节细胞,进而减轻 cGVHD^[22]。另外有文献报道在异基因干细胞移植后预防性使用间充质干细胞,可降低急慢性 GVHD 的发生率^[23]。

本研究发现 ATG 组和 ALG 组患者死亡率分别为 27.3% 和 36.0%,ALG 组死亡率高于 ATG 组,但差异无统计学意义。原因可能是 ATG 早期对淋巴细胞尤其对调节性 T 细胞的杀伤力较 ALG 强,回输干细胞后体内高 ATG 浓度可减慢 CD4⁺T 细胞重建,减少移植相关死亡的发生。另外有研究^[24]报道 ATG 可减少慢性失功能肺病和 cGVHD 的发生,从而降低晚期移植相关死亡率。陈欣等^[19]研究报道在异基因干细胞移植预处理过程应用 ATG/ALG 后常合并感染,致死率较高。上官思雨等^[25]研究发现在异基因干细胞移植后巨细胞病毒感染因素由于供受者免疫细胞被激活,供受者之间发生不同组织相容性抗原,供受者之间相互攻击,使受体发生多脏器损伤,从而增加巨细胞病毒感染风险。本研究发现 2 组患者移植后病毒感染主要为 EB 病毒及巨细胞病毒感染,发生率分别为 18.2% 和 12.0%,差异亦无统计学意义。

本文因收集病例数有限,对于在异基因干细胞移植预处理过程中选择 ALG 是否增加 cGVHD,还需扩大病例数进一步验证;同时在同病种间进一步比较,可能临床意义更大。为深入研究 GVHD 的发病机制,明确其对受者的影响,寻找更有效的防治 GVHD 而不影响抗白血病的新方法,将为造血干细胞移植的应用打开更广阔的天地。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Xu LP, Wu DP, Han MZ, et al. A review of hematopoietic cell transplantation in China: data and trends during 2008—2016 [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017,52(11):1512-1518.
- [2] Khan MA, Bashir Q, Chaudhry QU, et al. Review of haploidentical hematopoietic cell transplantation [J]. *J Glob Oncol*, 2018,4:1-13.
- [3] Moiseev I, Bondarenko S, Morozova E, et al. Graft-versus-host-disease prophylaxis with post-transplantation bendamustine in patients with refractory acute leukemia: a dose-ranging study [J]. *Transplant Cell Ther*, 2021,27(7):601. e1-601. e7.
- [4] Kato M, Kurata M, Kanda J, et al. Impact of graft-versus-host disease on relapse and survival after allogeneic stem cell transplantation for pediatric leukemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019,54(1):68-75.
- [5] Hooker DS, Grabe-Heyne K, Henne C, et al. Improved therapeutic approaches are needed to manage graft-versus-host disease [J]. *Clin Drug Investig*, 2021, 41(11):929-939.
- [6] Walker I, Panzarella T, Couban S, et al. Canadian Blood and Marrow Transplant Group(2016) Pretreatment with anti-thymocyte globulin versus no anti-thymocyte globulin in patients with haematological malignancies undergoing haemopoietic cell transplantation from unrelated donors: a randomised, controlled, open-label, phase 3, multi-centre trial [J]. *Lancet Oncol*, 17: 164-173.
- [7] 周茜, 陆铨, 唐亮, 等. 恶性血液病单倍型造血干细胞移植预处理中兔抗人胸腺细胞球蛋白剂量优化探讨 [J]. *中华血液学杂志*, 2020,41(7):557-563.
- [8] Huang Z, Yan H, Teng Y, et al. Lower dose of ATG combined with basiliximab for haploidentical hematopoietic stem cell transplantation is associated with effective control of GVHD and less CMV viremia [J]. *Front Immunol*, 2022,13:1017850.
- [9] DeZern AE, Brodsky RA. Combining PTCy and ATG for GvHD prophylaxis in non-malignant diseases [J]. *Blood Rev*, 2023,62:101016.
- [10] 杨楠, 马肖容, 张卉, 等. 猪抗人淋巴细胞球蛋白与兔抗人胸腺细胞球蛋白治疗重型再生障碍性贫血的疗效比较 [J]. *南方医科大学学报*, 2016,36(3):303-308.
- [11] Gordon MY, Blaclakett NM. Reconstruction of the hematopoietic system after stem cell transplantation [J]. *Cell Transplant*, 1998,7(4):339-344.
- [12] 刘霆. 移植抗宿主病的诊断、治疗及预后 [J]. *内科理论与实践*, 2010,5(1):9-17.
- [13] 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.
- [14] Chen M, Liu C, Zhuang J, et al. Long-term follow-up study of porcine anti-human thymocyte immunoglobulin therapy combined with cyclosporine for severe aplastic anemia [J]. *Eur J Haematol*, 2016, 96(3): 291-296.
- [15] Li L, Li Y, Lin L, et al. Outcomes of allogeneic

- haematopoietic stem cell transplantation for patients with severe aplastic anaemia using the porcine anti-lymphocyte globulin-containing conditioning regimen [J]. *Ann Hematol*, 2020, 99(8):1863-1871.
- [16] 张璞,冯凯,付杰,等. 国产猪抗人淋巴细胞免疫球蛋白在重型再生障碍性贫血异基因造血干细胞移植中的应用研究[J]. *中国医师进修杂志*, 2019, 42(1): 22-25.
- [17] 马秀慧,赵文理,卢俊,等. 抗淋巴细胞球蛋白和抗胸腺淋巴细胞球蛋白治疗儿童重型再生障碍性贫血的不良反应比较[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2015, 9(7):1238-1241.
- [18] 刘硕,周征,翟文静,等. 急性髓系白血病患者异基因造血干细胞移植后 aGVHD 的发生与移植中免疫细胞成分的关系[J]. *中国实验血液学杂志*, 2023, 31(2):539-545.
- [19] 陈欣,魏嘉璘,黄勇,等. 猪抗人淋巴细胞免疫球蛋白在替代供者移植治疗重型再生障碍性贫血患者中的疗效及安全性[J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(1): 22-27.
- [20] Admiraal R, van Kesteren C, Jol-van der Zijde CM, et al. Association between anti-thymocyte globulin exposure and CD4+ immune reconstitution in paediatric haemopoietic cell transplantation; a multicentre, retrospective pharmacodynamic cohort analysis[J]. *Lancet Haematol*, 2015, 2(5):e194-e203.
- [21] Whangbo JS, Antin JH, Koreth J. The role of regulatory T cells in graft-versus-host disease management [J]. *Expert Rev Hematol*, 2020, 13(2):141-154.
- [22] Leblanc K, Frassoni F, Ball L, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study [J]. *Lancet*, 2008, 371(9624):1579-1586.
- [23] Ning H, Yang F, Jiang M, et al. The correlation between cotransplantation of mesenchymal stem cells and higher recurrence rate in hematologic malignancy patients; outcome of a pilot clinical study [J]. *Leukemia*, 2008, 22(3):593-599.
- [24] Al-kadhimi Z, Gul Z, Rodriguez R, et al. Anti-thymocyte globulin (thymoglobulin), tacrolimus, and sirolimus as acute graft-versus-host disease prophylaxis for unrelated hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012, 18(11): 1734-1744.
- [25] 上官思雨,惠卉,余浩源,等. 异基因造血干细胞移植后巨细胞病毒感染的危险因素分析[J]. *临床血液学杂志*, 2023, 36(5):349-353.

(收稿日期:2023-10-08)

(上接第189页)

- [25] Liu J, Zhang X, Cao X. Dendritic cells in systemic lupus erythematosus: From pathogenesis to therapeutic applications [J]. *J Autoimmun*, 2022, 132:102856.
- [26] Malik A, Sayed AA, Han P, et al. The role of CD8+ T-cell clones in immune thrombocytopenia [J]. *Blood*, 2023, 141(20):2417-2429.
- [27] Zhou H, Qiu JH, Wang T, et al. Interleukin 27 inhibits cytotoxic T-lymphocyte-mediated platelet destruction in primary immune thrombocytopenia [J]. *Blood*, 2014, 124(22):3316-3319.
- [28] Sanchez-Correa B, Gayoso I, Bergua JM, et al. Decreased expression of DNAM-1 on NK cells from acute myeloid leukemia patients [J]. *Immunol Cell Biol*, 2012, 90(1):109-115.
- [29] Jin HS, Park Y. Hitting the complexity of the TIGIT-CD96-CD112R-CD226 axis for next-generation cancer immunotherapy [J]. *BMB Rep*, 2021, 54(1):2-11.
- [30] Chiang EY, de Almeida PE, de Almeida ND, et al. CD96 functions as a co-stimulatory receptor to enhance CD8(+) T cell activation and effector responses [J]. *Eur J Immunol*, 2020, 50(6):891-902.
- [31] Song G, Bae SC, Choi S, et al. Association between the CD226 rs763361 polymorphism and susceptibility to autoimmune diseases; a meta-analysis [J]. *Lupus*, 2012, 21(14):1522-1530.
- [32] Braun M, Aguilera AR, Sundarajan A, et al. CD155 on Tumor Cells Drives Resistance to Immunotherapy by Inducing the Degradation of the Activating Receptor CD226 in CD8(+) T Cells [J]. *Immunity*, 2020, 53(4):805-823.
- [33] Liu L, You X, Han S, et al. CD155/TIGIT, a novel immune checkpoint in human cancers (Review) [J]. *Oncol Rep*, 2021, 45(3):835-845.
- [34] Wu L, Mao L, Liu JF, et al. Blockade of TIGIT/CD155 Signaling Reverses T-cell Exhaustion and Enhances Antitumor Capability in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma [J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(10):1700-1713.
- [35] Sun H, Huang Q, Huang M, et al. Human CD96 Correlates to Natural Killer Cell Exhaustion and Predicts the Prognosis of Human Hepatocellular Carcinoma [J]. *Hepatology*, 2019, 70(1):168-183.
- [36] Lepletier A, Lutzky VP, Mittal D, et al. The immune checkpoint CD96 defines a distinct lymphocyte phenotype and is highly expressed on tumor-infiltrating T cells [J]. *Immunol Cell Biol*, 2019, 97(2):152-164.

(收稿日期:2023-05-14)