

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.09.041

异基因免疫治疗中控制 GVHD 发生的研究进展 *

姜峰奇 姜 涛 张哲男 赵志威 侯国伟 朴大勋[△]

(哈尔滨医科大学附属第一医院结直肠外科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:目前,异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)已成为治疗某些恶性血液病的有效手段之一,然而伴随其而来的移植物抗宿主病(GVHD)是导致移植后患者死亡的重要并发症之一。因此,如何诱导移植后免疫耐受来控制 GVHD,尤其是控制急性移植物抗宿主病(aGVHD)的发生及已成为研究的重要内容。GVHD 的发生机制非常复杂,但最终为供者骨髓内的成熟 T 淋巴细胞识别受者体内的细胞表面的 MHC-I 和 MHC-II 及所递呈的多肽而导致供者的 T 细胞的激活、增殖并浸润到 GVHD 的靶器官如皮肤、小肠及肝脏并导致靶器官的损伤^[1]。临床移植学和移植免疫学主要攻克的内容之一就是如何控制 GVHD 的发生发展。其预防和治疗是决定着同种异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是否成功的关键所在,移植个体是否长期存活的主要因素之一。本文章就导致 GVHD 现象的原因及最新进展做一总结。

关键词:GVT;GVHD;CD⁴CD²⁵⁺调节性 T 细胞;CD73 NK 细胞;可诱导共刺激分子;间充质干细胞;G-CSF

中图分类号:R633;R617 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)09-1760-04

Allogeneic Immune Therapy in the Research on Controlling GVHD Occurrence*

JIANG Feng-qi, JIANG Tao, ZHANG Zhe-nan, ZHAO Zhi-wei, HOU Guo-wei, PIAO Da-xun[△]

(Department of general surgery, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation has become one of the effective means of treatment of certain malignancies. But with its of graft versus host disease (GVHD) is one of the important complications of death patients after transplantation. Therefore, how to induce GVHD after transplantation immune tolerance to control, especially control the occurrence of acute graft versus host disease (aGVHD) has become an important part of the study. The occurrence of GVHD mechanism is very complicated. But ultimately identify for mature T cells within the bone marrow donor recipient cells on the surface of the MHC - I and MHC II and caused peptides presented by donor T cell activation, proliferation and infiltration of GVHD target organs such as skin, small intestine and the liver and lead to target organs damage. Clinical implantology and transplantation immunology is one of the contents of the main crack how to control the occurrence of GVHD development. The prevention and treatment is the key to success of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Individual transplantation is one of the main factors of long-term survival. Related cytokines application and related mechanism research, to a great extent, effective control of the development of GVHD. such as CD⁴CD²⁵⁺Tregs, ecto-59-nucleotidase(CD73), natural killer cell(NK cells), Granulocyte colony-stimulating-factor (G-CSF), Mesenchymal stem cells(MSC), Inducible T cell costiminator(ICOS) and so on. This article about the cause of GVHD phenomenon and summarize the latest progress.

Key words: GVT; GVHD; CD⁴CD²⁵⁺Tregs CD73; NK cells ICOS; G-CSF; MSC

Chinese Library Classification(CLC): R633; R617 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)09-1760-04

前言

随着肿瘤免疫学研究的不断深入发展,诱发自身免疫系统产生针对肿瘤的特异性和非特异性免疫治疗已经成为攻克恶性肿瘤的主要研究方向^[1]。其中异基因免疫治疗所要攻克的难题是肿瘤细胞所产生的免疫耐受现象,由于肿瘤起源于自身组织器官,因此其特异性肿瘤抗原已耐受 T 与 B 细胞。从而导致特异性的细胞毒杀伤细胞,例如 CTL、CD⁸⁺T 细胞,不能被有效

激活。而且共刺激分子、细胞因子等也不能在肿瘤细胞表达,导致抗原提呈细胞(APC)不能被有效活化来诱导肿瘤的特异性免疫反应。另一种原因可能是由于生长因子或分化因子缺乏,从而活化的 T 及 B 细胞不能克隆性扩增,分化成效应细胞的能力缺失,导致免疫逃逸的产生。因此异基因造血干细胞移植可以使针对肿瘤形成特异性免疫应答,即移植物抗肿瘤效应(gratfvesrustumor, GVT)。

目前异基因造血干细胞移植对恶性肿瘤的治疗飞速发展

* 基金项目:国家自然科学基金项目(30972878);黑龙江省自然科学基金项目(D201218)

作者简介:姜峰奇(1986-),男,硕士研究生,住院医师,主要研究方向大肠癌的治疗, E-mail:jiangfengqi2012@126.com

△ 通讯作者:朴大勋,男,主任医师、科主任,主要研究方向大肠癌的治疗, E-mail:piaodaxun@sina.com

(收稿日期:2014-08-07 接受日期:2014-08-30)

已从治疗性白血病等恶性血液疾病发展到治疗恶性实体肿瘤中,并取得了显著的治疗效果,然而在增强 GVT 效应的同时不可避免的存在移植抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)现象,严重的 GVHD 现象的发生是导致异基因免疫治疗失败的原因,更有甚者患者死亡。影响 GVHD 发生的因素很多,目前认为导致异基因造血干细胞移植失败的主要原因是供者骨髓内的成熟 T 淋巴细胞识别受者体内的细胞表面的 MHC-I 和 MHC-II 及所递呈的多肽而导致供者的 T 细胞的激活、增殖并浸润到 GVHD 的靶器官,攻击靶器官而造成靶器官的损伤。常见的 GVHD 靶器官为肝脏、脾脏、皮肤等^[2]。临床移植学和移植免疫学主要攻克的内容之一就是如何控制 GVHD 的发生发展并最大程度上的增强 GVT 效应。本文关于何种原因导致 GVHD 现象及相关研究的最新进展做一总结。

1 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞在控制 GVHD 发生发展的作用

GVHD 发生过程中 T 细胞的介导作用担负着非常重要的角色,基因免疫治疗取得成功的关键在于供者 T 细胞移植,这些 T 细胞加速了造血干细胞的移植。促进免疫系统的重建^[3],供者 T 细胞可以诱发 GVHD 现象,这是异基因免疫治疗导致致死性死亡的主要因素^[4],早期人们尝试从骨髓中去除 T 细胞以达到预防和控制 GVHD 的目的。但是,因此导致移植失败的比例显著增加^[5]。因此如何控制严重的 GVHD 现象而不削减 GVT 效应是重要的研究目标。

调节性 T 细胞(Treg)的功能主要通过抑制性调节 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞的活化和增殖,达到免疫负调节作用。研究表明,活化后的 Treg 细胞可表达颗粒酶 A,在细胞直接接触基础上,通过穿孔蛋白依赖的细胞毒作用杀伤多种自体靶细胞。相关实验研究表明异基因造血干细胞移植后细胞因子在介导 aGVHD 的发生发展中起着重要的作用,例如已报道的 Tregs 可产生免疫抑制细胞因子例如 IL-10,和 TGF- β 总所周知,Tregs 负责诱导和维持免疫耐受并且负性调节免疫,Tregs 的减少将消除通过 Tregs 介导的免疫抑制,导致 T 细胞的活性增强,大量研究证明 Tregs 的减少将成为肿瘤生物学治疗的另一个有效方法。其中一种 Tregs 细胞是一种天然存在的 CD4⁺ T 细胞亚群即 CD4⁺CD25⁺Tregs。该细胞来源于骨髓,但在胸腺发育成熟。其表面持续表达 IL-2 受体的 α -链 (CD25)^[6],天然存在的 CD4⁺CD25⁺Tregs 细胞上表达特异性的 Foxp3,并且控制该细胞亚群的分化^[7]。Foxp3⁺ T 细胞是调节性 T 细胞可以抑制免疫应答^[8]。TGF- β 和 IL-2 是非常有效的细胞因子诱导 Foxp3⁺ T 细胞从 T 细胞分化出来^[9,10]。

免疫抑制剂的药物的应用可以抑制和治疗 GVHD,但不可避免的导致供者 T 细胞的功能的降低和削减供者 T 细胞的数量^[11],并且这种治疗方案因肿瘤的复发和免疫抑制剂药物的毒副作用而使其受到局限。因此探索免疫系统固有的免疫调节机制可能避免这些并发症的发生。Takeuchi 等^[12]实验证明了环磷酰胺在消耗 Tregs 方面有特殊的效应,在非清髓异基因造血干细胞移植实验中使用环磷酰胺降低了浸润性淋巴细胞中 Tregs 的数量,放大了 T 细胞宿主反应,增强了 GVT 效应并降低了 GVHD 发生。实验中在异基因造血干细胞模型中基于环磷酰胺诱导免疫耐受治疗小鼠实体瘤,在脾细胞和骨髓干细胞输注后

通过环磷酰胺治疗诱导混合微嵌合体耐受同种异体移植。证明了环磷酰胺处理后的过继性淋巴细胞输注增强了 MBT-2 小鼠膀胱瘤的活性。并在他的实验中证实经环磷酰胺诱导可以降低某些 Tregs 数量通过扩大宿主活性的供者 T 细胞和 IFN- γ 的数量来抑制肿瘤的进展。

在相关的实验研究中我们发现 CD4⁺CD25⁺Tregs 通过体外活化扩增后输入同种异体小鼠体内,发现可以明显抑制 GVHD 的发生,然而输注不含 CD4⁺CD25⁺Tregs 的 T 淋巴细胞则 GVHD 会明显加重。同时表明即使少量的 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞也可以起到抑制 GVHD 发生的效果,同时证明通过体外分离纯化后回输 CD4⁺CD25⁺Tregs 可以有效的控制 GVHD 的发生^[13]。Taylor 等^[14] 同样在小鼠模型试验中证明了 CD4⁺CD25⁺ T 细胞在减弱 GVHD 方面的特殊作用,通过对比去除 CD4⁺CD25⁺ T 细胞的淋巴细胞,和纯化的 CD4⁺CD25⁺ T 细胞回输给小鼠证明 CD4⁺CD25⁺Tregs 在预防 GVHD 方面的作用。CD4⁺CD25⁺Tregs 在维持自身免疫耐受方面起主要作用,调节体内外周血 T 细胞,在异基因骨髓干细胞移植(bone marrow transplantation, BMT)模型中有助于实体器官移植后诱导免疫耐受并避免致死性 GVHD 的发生。Ario Takeuchi 等^[12]在它的实验中证明荷瘤小鼠过继性淋巴细胞输注后第一天输注来源于 F1 代小鼠的 CD4⁺CD25⁺Tregs 相比 CD4⁺CD25⁺Tregs 组可以明显抑制宿主与反应供者 T 细胞的反应和 IFN- γ 的数量,可以明显延缓肿瘤的生长并延长生存率。因此,大量实验证明 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞(Treg)在 allo-HSCT 后 aGVHD 的发生及其严重程度有密切的关系。

2 CD73 高表达对 GVHD 的影响

CD73 又称 5 胞外核苷酶,最早被认为是淋巴细胞分化抗原,在 T 淋巴细胞中起着刺激信号分子作用,许多组织中都发现它的存在并发挥着多种生理功能,例如白细胞渗出,液体转运等,肿瘤组织恶性程度越高其表达情况越高。宿主 Tregs 和肿瘤自身两者可以凭借 CD73 诱导 5 胞外核苷酶生成而发挥抑制 T 细胞依赖性抗肿瘤反应,Tregs 中的 CD39 可以水解 ATP 分解为 AMP,CD73 也在 Tregs 中表达。并且 TregsCD73 可将 AMP 转化为腺苷,因此,CD73 和 CD39 能联合抑制 T 细胞的功能^[1]。促进炎症因子能够促进供者所产生的抗宿主细胞毒性作用。当前对 GVHD 的治疗仍有限并且死亡率很高^[15],因此,研究通过改变促炎因子或细胞感受器来控制 GVHD 的发展的方式对于控制急性 GVHD 是十分有效的^[16]。最近在活体实验中显示 CD73 由于其特殊的调节功能在各组组织的保护机制中显示出广阔的前景,受 CD73 影响供者细胞也许不是唯一的与 GVHD 相关的效应细胞,事实上,受体 CD73 在决定 GVHD 严重性方面起着重要的作用。Wang^[17] 实验发现阻滞 CD73 可以增强 GVL 效应,并没有显著导致 GVHD 的发生。因此在异基因移植治疗中应用增强或阻断 CD73 活性在临床都有巨大的价值。

3 自然杀伤细胞(NK 细胞)

NK 细胞在淋巴器官和外周血中循环,参与靶细胞的识别,除非抑制信号的控制他们有能力在很短的时间内去杀伤靶细胞,NK 细胞在骨髓中形成并迁移至外周血,脾脏,淋巴结,和其

他例如肺、肝、子宫等器官。作为固有免疫的组成部分, NK 细胞在人类外周血约占单核细胞的 2%-8%, 在机体肿瘤免疫监视、器官移植和细胞感染中起重要的作用^[18]。大量学者将 NK 细胞用于骨髓移植并发症的防治研究, 证明异源激活性 NK 细胞能够防治移植抗宿主病)和移植排斥以及发挥移植抗肿瘤作用, 其作用与 NK 细胞受体密切相关。在抗肿瘤及抗病毒过程中 NK 细胞发挥着特异性的杀伤作用^[19]。随着免疫学和血液学的发展, Vander^[20]等将 NK 细胞应用于骨髓干细胞移植并发症的防治, 证明了外源性的 NK 细胞在促进移植存活、降低 GVHD 及肿瘤复发方面起到特殊的疗效。

Ruggeri 等^[21]在小鼠 BMT 中发现异源激活的 NK 细胞能避免白血病复发、移植排斥和 GVHD 发生, 明显延长生存期。Mgaralit 等^[22]也证实, 在小鼠模型中, 激活的 NK 细胞(Dx+s 细胞)可以减轻 GVHD, 在 2d8 生存率为 85%, 对照组却 100% 死亡。大量研究证明供体 NK 细胞能够促进供体造血干细胞的植入^[23], 这种促进作用可能是由于供体 NK 细胞对异基因 CTL 细胞的否决效应^[24]。尽管对 CTL 细胞的否决效应也可能来自于其他免疫细胞, 但是对 2C 小鼠(TCR 转基因鼠)模型的研究已证明 NK 细胞是最主要的否决细胞^[25]。

输注异基因的细胞因子激活的杀伤细胞(CIK)能够在大幅度降低移植抗宿主疾病(GVHD)的同时, 维持移植抗肿瘤效应^[26]。NK 细胞异源反应活性在 BMT 并发症防治中已经发挥出其独特的魅力, 将是今后肿瘤免疫治疗和 BMT 并发症治疗的研究重点之一。

4 可诱导共刺激分子(ICOS)的研究

ICOS 是 CD28 家族成员的一种, 是免疫的正性刺激分子, 在某些自身免疫性疾病及异基因造血干细胞移植中表达上调, 封闭 ICOS 可以起到缓解某引起自身免疫性疾病及降低 aGVHD 的作用^[27]。其中 B7 是协同刺激分子的超家族成员之一, 而程序性死亡-1(PD-1)是 CD28/B7 的超家族成员。大量研究发现多种肿瘤患者其肿瘤微环境中的抗原提呈细胞和肿瘤细胞高表达 B7-H1, 肿瘤患者 B7-H1 在肿瘤微环境中的 APC 和肿瘤细胞表达升高, T 细胞表达的 PD-1 也升高, 从而增强 B7-H1/PD-1 传递的共抑制信号。患者 T 细胞活化被抑制, 以至不能有效分泌各种杀伤性细胞因子, 造成了肿瘤免疫逃逸免疫监视, 因此肿瘤的生长和侵袭能力增强。D-L1 信号参与了 Tregs 的抑制功能, PD-L1 表达可能造成 Tregs 的聚集并进一步调节了 T 细胞的免疫反应^[28]。Visentainer^[29]等在实验研究中发现肝癌微环境下通过阻断 B7-H1/PD-1 抑制途径来逆转 T 细胞功能, 可以恢复 T 细胞增殖和分泌细胞因子的能力。Blazaret 等^[30]证明了在骨髓造血干细胞移植以后在发生 GVHD 过程中供者 T 细胞早期上调了 PD-1。此外 Asakura 等^[31]也在他的实验中证实了在异基因造血干细胞移植过程中在供者淋巴细胞输注的后 PD-1 可以表达上调加重导致出现 GVHD。Koestner 等^[32]在他的实验中发现白血病异基因移植中阻断受体 PD-1 抑制途径可以很大程度上恢复 GVT 效应而不诱发 GVHD 反应, 延迟异基因 T 细胞过继性输注, 由于淋巴细胞减少延迟同种异体 T 细胞过继性输注有潜在的强化 GVL 效应并降低 GVHD。

5 间充质干细胞(MSCs)与粒细胞集落刺激因子(G-CSF)

间充质干细胞(MSCs)是一种分布于骨髓、脐血、脂肪等组织中, 具有多分化潜能的非造血干细胞^[33]。由于 MSCs 表面低表达 MHC-I, 不表达 MHC-II、CD40、CD40L 等, 逃避同种异基因 T 淋巴细胞的识别, 故认为 MSCs 可能抑制 T、B、NK、DC 细胞的功能。通过释放细胞因子或细胞间相互作用来诱导免疫耐受。MSCs 穿过内皮细胞定向迁移至靶向组织血管并定植于受损靶器官、参与细胞分化及免疫调节。目前已被广泛应用于 allo-HSCT 后 GVHD 的预防与治疗^[34]。越来越多的研究表明 MSCs 可能在减轻 GVHD 反应, 增强 GVT 效应^[35]。

粒细胞集落刺激因子是一组功能很强的骨髓造血细胞增殖因子, 具有刺激粒系母细胞的增殖和分化, 并可增强成熟粒细胞功能的作用^[36]。实验研究表明粒细胞集落刺激因子动员后的供者外周血干细胞回输在主要组织相容性复合体(MHC)完全错配的近交系 C57BL/6 与 BALB/C 小鼠间成功的建立了非骨髓性外周血干细胞移植的混合嵌合体模型, 然后回输经受鼠皮肤致敏过的供者淋巴细胞诱导形成了完全供者微嵌合体同时无 GVHD^[37]。

6 小结与展望

综上所述, 异基因造血干细胞移植后如何增强 GVT 效应及控制 GVHD 发生是临床亟待解决的问题, 是临床移植学和移植免疫学的重要研究领域。预防和治疗 GVHD 是决定同种异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是否成功的关键, 移植个体是否长期存活的主要因素之一。而严重或致死性 GVHD 常常导致异基因免疫治疗的失败, 随着现代科学技术的飞速发展, 有关癌症的发病机制及影响因素的研究正不断深入, 异基因免疫治疗方案也不断的完善起来, 最大程度的提高 GVT 效应而降低 GVHD 的发生是异基因免疫治疗取得成功的、患者生存率的提高及生存治疗提高的关键。相信不久的将来关于 GVHD 方面的研究将更进一步发展, 为攻克癌症提供了新的天地。

参考文献(References)

- [1] Martin PJ, Hansen JA, Buckner CD, et al. Effects of in vitro depletion of T cells in HLA-identical allogeneic marrow grafts[J]. Blood, 1985, 6:664-672
- [2] Alpdogan O. Advances in immune regulation in transplantation[J]. Discov Med, 2013, 15(82): 150-159
- [3] Ghorashian S, Nicholson E, Stauss HJ. T cell gene-engineering to enhance GVT and suppress GVHD[J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2011, 24(3): 421-433
- [4] Sykes M, Harty MW, Szot GL, et al. Interleukin-2 inhibits-graft-versus-host disease promoting activity of CD4⁺ cells while preserving CD4⁺ cells and CD8 mediated graft versus leukemia effects [J]. Blood, 1994, 83(9): 2560-2569
- [5] Curotto de Lafaille MA, Lafaille JJ. CD4⁺ regulatory T cells in autoimmunity and allergy[J]. Curr Opin Immunol, 2002, 14:771
- [6] Sakaguchi S. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune disease [J]. J Immunol, 1995, 155(3): 1151-1164
- [7] Kim J, Kim W, Kim HJ, Park S. Host CD25⁺CD4⁺Foxp3⁺ regulatory T cells primed by anti-CD137 mAbs inhibit graft-versus-host disease[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2012, 18(1): 44-54

- [8] Chen W, Jin W, Hardegen N, et al. Conversion of peripheral CD⁴⁺CD²⁵⁺naïve T cells to CD⁴⁺CD²⁵⁺regulatory T cells by TGF- β induction of transcription factor Foxp3[J]. *J Exp Med*, 2003, 198:1875-1886
- [9] Setoguchi R, Hori S, Takahashi T. Homeostatic maintenance of natural Foxp3+CD²⁵⁺CD⁴⁺regulatory T cells by interleukin (IL)-2 and induction of autoimmune disease by IL-2 neutralization [J]. *J Exp Med*, 2005, 201:723-735
- [10] Soiffer, R.J. The history and future of T-cell depletion as graft-versus-host disease prophylaxis for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Blood*, 2001, 98:3192-3204
- [11] Michallet M. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantations[J]. *Transfus Clin Biol*, 2011, 18(2): 235-245
- [12] Ario Takeuchi I, Masatoshi Eto, Hisakata Yamada. A reduction of recipient regulatory T cells By cyclophosphamide contributes to an anti-tumor effect of nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in mice[J]. *International Journal of Cancer*, 2011, 130: 365-376
- [13] Cohen JL, Trenado A, Vasey D, et al. CD⁴⁺CD²⁵⁺ immunoregulatory T cells: new therapeutics for graft-versus-host disease [J]. *J Exp Med*, 2002, 196(3): 401-406
- [14] Taylor PA, Lees CJ, Blazar BR. The infusion of ex vivo activated and expanded CD⁴⁺CD²⁵⁺ immune regulatory cells inhibits graft-versus-host disease lethality[J]. *Blood*, 2002, 99: 3493-3499
- [15] Welniak LA, Blazar BR, Murphy WJ. Immunobiology of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Annu Rev Immunol*, 2007, 25: 139-170
- [16] Nishimori H, Maeda Y, Tanimoto M. Chronic Graft-versus-Host Disease: Disease Biology and Novel Therapeutic Strategies [J]. *Acta Med Okayama*, 2013, 67(1):1-8
- [17] Long Wang, Jie Fan, Siqi Chen, Graft-versus-Host Disease Is Enhanced by Selective CD73 Blockade in Mice [J]. *PLoS ONE*, 2013, 8(3): e58397
- [18] Thomson LF, Ruedi JM, Glass A, et al. Production and characterization of monoclonal antibodies to the glycosyl phosphatidylinositol anchored lymphocyte differentiation antigen ecto-5'-nucleotidase (CD73)[J]. *Tissue Antigens*, 1990, 35: 9-19
- [19] Duffner UA, Maeda Y, Cooke KR, et al. Host dendritic cells alone are sufficient to initiate acute graft-versus-host disease [J]. *J Immunol*, 2004, 172: 7393-7398
- [20] Vander Meer A, Allebes WA, Paardekoop J, et al. HLA mismatches induce stronger cytotoxic T cell reactivity in the presence of additional DRB/DQB mismatch and affect NK cell-mediated alloreactivity[J]. *transplantation*, 2001, 72(5): 923-929
- [21] Ruggeri L, Capanni M, Urbani E, et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants [J]. *Science*, 2002, 295: 2097-100
- [22] Margalit M, Ilany, Ohanan, Adoptive transfer of small numbers of DXS⁺ cells alleviates graft versus host disease in murine model of semiallogeneic bone marrow transplantation: a potential role for NKT phocytes. *Bone Marrow Transplant*, 2005, 35(2): 191-197
- [23] Visentainer JE, Lieber SR, Persoli LB, et al. Serum cytokine levels and acute graft versus host disease after HLA-identical hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Exp Hematol*, 2003, 31(11): 1044-1050
- [24] Asha B. Pillai, Tracy I. George, Suparna Dutt. Host NKT Cells Can Prevent Graft-versus-Host Disease and Permit Graft Antitumor Activity after Bone Marrow Transplantation [J]. *The Journal of Immunology*, 2007, 178: 6242-6251
- [25] Morris ES, MacDonald KP, Rowe V, et al. NKT cell-dependent leukemia eradication following stem cell mobilization with potent G-CSF analogs[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(11): 3093-3103
- [26] Kaplan DH, Anderson BE, McNiff JM, et al. Target antigens determine graft-versus-host disease phenotype [J]. *J Immunol*, 2004, 173(9): 5467-5475
- [27] Dong Hua, Jing Sun, Yong Mao. B7-H1 expression is associated with expansion of regulatory T cells in colorectal carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(9): 971-978
- [28] Sandner SE, Clarkson MR, Salama AD, et al. Role of the programmed death-1 pathway in regulation of alloimmune response in vivo [J]. *J Immunol*, 2005, 174(6): 3408-3415
- [29] Visentainer JE, Lieber SR, Persoli LB, et al. Serum cytokine levels and acute graft versus host disease after HLA-identical cell hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Exp Hematol*, 2003, 31(11): 1044-1050
- [30] Blazar BR, Carreno BM, Panoskaltsis-Mortari A, et al. Blockade of programmed death-1 engagement accelerates graft-versus-host disease lethality by an IFN- γ dependent mechanism [J]. *J Immunol*, 2003, 171(3): 1272-1277
- [31] Asakura S, Hashimoto D, Takashima S, et al. Alloantigen expression on non-hematopoietic cells reduces graft-versus-leukemia effects in mice[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(7): 2370-2378
- [32] Koestner W, Hapke M, Herbst J, et al. PD-L1 blockade effectively restores strong graft-versus-leukemia effects without graft-versus-host disease after delayed adoptive transfer of T-cell receptor gene-engineered allogeneic CD8⁺ T cells[J]. *Blood*, 2011, 117(3): 1030-1041
- [33] Morgan G, Ward R, Barton M. The contribution of cytotoxic chemotherapy to 5-year survival in adult malignancies[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2004, 16(8): 549-560
- [34] Kim DH, Yoo KH, Yim YS, et al. Cotransplanted bone marrow derived mesenchymal stem cells (MSC) enhanced engraftment of hematopoietic stem cells in a MSC-dose dependent manner in NOD/SCID mice[J]. *J Korean Med Sci*, 2006, 1000-1004
- [35] Koe ON, Lazarus HM. Mesenchymal stem cells: heading into the clinic. *Bone Marrow Transplant*, 2001, 27(3): 235-239
- [36] Alyea EP, DeAngelo DJ, Moldrem J, et al. NCI First International Workshop on The Biology, Prevention and Treatment of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: report from the committee on Prevention of relapse following allogeneic cell transplantation for hematologic malignancies [J]. *Blood*, 2010; 116: 1037-1069
- [37] 陈宝安, 张琰, 丁家华, 非清髓造血干细胞移植后致敏供者淋巴细胞输注对嵌合状态及GVHD影响的实验研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2006, 14(1): 102-106
- Azak A, Akdoğan MF, Denizli N, et al. Soluble TWEAK levels are independently associated with coronary artery disease severity in patients with stage 2-3 kidney disease [J]. *Int Urol Nephrol*, 2014, 46(2): 411-415