

异基因造血干细胞移植后免疫重建的研究

李玉芳

青海大学临床医学院, 青海 西宁

收稿日期: 2023年11月15日; 录用日期: 2023年12月9日; 发布日期: 2023年12月18日

摘要

异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)通过移植物抗白血病效应(graft-versus-leukemia, GVL)实现了对血液系统恶性肿瘤的治愈效果, 执行GVL的供者T淋巴细胞经历活化扩增及效应的过程后清除白血病细胞, 成为中高危血液病有效的治疗手段。T淋巴细胞是发挥移植物抗白血病的主要效应细胞, 且在移植后感染、GVHD和复发中发挥重要作用。PD-1、TIM-3、LAG-3、CD47通过不同机制抑制T细胞发挥免疫效应, 所以异基因造血干细胞移植后T淋巴细胞及上述免疫检查点的重建规律的研究对于预后有重大意义。

关键词

PD-1, TIM-3, LAG-3, CD47

Study of Immune Reconstitution after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Yufang Li

School of Clinical Medicine, Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Nov. 15th, 2023; accepted: Dec. 9th, 2023; published: Dec. 18th, 2023

Abstract

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) has achieved curative effects on hematologic malignancies through graft-versus-leukemia (GVL), and the donor T lymphocytes of GVL undergo the process of activation, expansion and effector to remove leukemia cells, which has become an effective treatment for intermediate and high-risk hematologic diseases. The donor T lymphocytes of GVL undergo the process of activation, expansion and effector to remove leukemia

cells, and become an effective treatment for medium and high-risk hematological diseases. T lymphocytes are the main effector cells to exert the graft-versus-leukemia effect, and play an important role in post-transplantation infections, GVHD, and relapses. PD-1, TIM-3, LAG-3, and CD47 inhibit the T cells to exert the immune effect by different mechanisms, so the allogeneic hematopoietic stem cells can be used for the treatment of leukemia through different mechanisms. PD-1, TIM-3, LAG-3, and CD47 inhibit T cells from exerting immune effects through different mechanisms, so the study of the reconstruction pattern of T lymphocytes and the above mentioned immune checkpoints after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is of great significance for prognosis.

Keywords

PD-1, TIM-3, LAG-3, CD47

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)通过移植物抗白血病效应(graft-versus-leukemia, GVL)实现了对血液系统恶性肿瘤的治愈效果,执行 GVL 的供者 T 淋巴细胞经历活化扩增及效应的过程后清除白血病细胞,成为中高危血液病有效的治疗手段[1]。尽管移植后免疫重建已被研究了近 40 余年,但不同研究纳入的免疫细胞类型不同、观察指标不尽相同、监测时间点不完全一致[2]。国内多以淋巴细胞百分比作为研究指标;国外研究多以淋巴细胞绝对值作为观察指标[3]。国内多以移植后 1 年为监测时间点,国外以移植前及移植后两年内作为监测时间点[4]。移植后感染及 GVHD 依旧是患者 allo-HSCT 后的主要死亡原因[5]。目前针对移植后不良事件的治疗手段有:调整免疫抑制剂、补救性放疗、化疗、去甲基化药物治疗、细胞治疗、靶向治疗等[6],这些方案能起到一定程度上的改善效果,但结果仍不理想。免疫治疗最为热门的是应用免疫检查点抑制剂阻碍其介导的信号通路,从而阻碍对 T 细胞的负性调节途径,减少 T 细胞衰竭,有效的控制肿瘤细胞逃脱免疫监视,防治疾病复发,提高无复发生存率[7]。T 淋巴细胞是发挥移植物抗白血病的主要效应细胞,CD8⁺T 细胞是最主要的抗肿瘤效应细胞,CD8⁺T 细胞浸润到肿瘤组织后,在肿瘤抗原的慢性持续刺激下,逐渐发展至功能紊乱的耗竭状态。T 细胞耗竭,是抗肿瘤效应减弱的重要机制之一[8],且在移植后感染、GVHD 和复发中发挥重要作用。PD-1、TIM-3、LAG-3、CD47 通过不同机制抑制 T 细胞发挥免疫效应,所以异基因造血干细胞移植后 T 淋巴细胞及上述免疫检查点的重建规律的研究对于预后有重大意义。本课题研究 allo-HSCT 后 T 淋巴细胞亚群的重建规律和免疫检查点的表达水平的变化及相关因素分析,可通过相关 T 淋巴细胞数量及免疫检查点表达水平的变化,预测移植后感染、GVHD 及复发,及时干预,改善预后。通过相关因素分析,可改变围移植期相关因素(ATG 的使用、干细胞来源),降低移植后不良事件的发生率。通过对 PD-1、TIM-3、LAG-3 及 CD47 等相关免疫检查点表达水平的研究,对术后复发及感染患者的免疫治疗予以临床指导。

2. T 细胞恢复规律

T 细胞是抗肿瘤的主要效应细胞。在人体的免疫过程中,正常组织利用 T 细胞上的免疫检查点避免

被自身的免疫细胞攻击,从而避免正常组织的损伤和破坏。HSCT后T细胞的“第一波”包括经历淋巴细胞减少诱导的稳态增殖和同种异体激活的供体T细胞。这导致多克隆T细胞具有限制性T细胞受体(TCR)库和有限的抗原特异性,或具有导致移植物抗宿主病(GVHD)的同种异体活性[9]。allo-HSCT后T细胞重建有2条途径:一条是胸腺依赖性途径,供者来源的前T细胞在胸腺内发育;另一条是胸腺非依赖性途径,即成熟T细胞的外周扩增。前者是移植后T细胞的主要来源,产生初始T细胞,启动缓慢;后者主要是记忆T细胞,能够在抗原与细胞因子的刺激下迅速转变为效应细胞,执行免疫应答,是移植后早期淋巴细胞急剧下降、胸腺功能未恢复时的重要替代途径,在移植后早期的抗感染机制中发挥着重要作用[10]。CD4⁺T淋巴细胞是初次免疫应答发展的中枢,并为CD8⁺细胞毒性T细胞提供辅助作用。allo-HSCT后免疫活性恢复的受损在相当程度上导致了血循环中CD4⁺T淋巴细胞长时间缺乏[9]。CD4⁺和CD8⁺细胞的免疫重组对于维持移植物抗白血病细胞(GvL)效应也至关重要。CD8⁺T细胞的重建比CD4⁺细胞快,CD4⁺T细胞重建通常发生在移植后100天或更晚,并且表现为HSCT后早期CD4⁺/CD8⁺T细胞比值倒置[11]。

3. B细胞及免疫球蛋白恢复规律

与其他造血细胞类型相比,B细胞重建在HSCT后发生得相对较晚。B细胞重建尤与CD4⁺T细胞的重建存在关联,B细胞和CD4⁺T细胞的数量与移植晚期机会性感染的累积发病率相关[12]。在移植后期缺乏T细胞帮助及淋巴发育不全可能进一步阻碍了B淋巴细胞的恢复。免疫抑制类型和持续时间同样也影响B细胞恢复,而且长期的免疫抑制与B细胞缓慢重建相关[13]。在CD19⁺的B淋巴细胞亚群重建时间较晚。既往研究表明干细胞类型和移植物含量对B细胞恢复有较大影响,外周血干细胞移植比骨髓干细胞移植含有更多的B细胞和T细胞,其中B细胞含量要高3~18倍,有助于B细胞早期更快的恢复[14]。其次,GVHD的发生也对B细胞的恢复有深远影响,发生急性或慢性GVHD的病人体内B细胞含量较低,可能是因为GVHD本身或者治疗GVHD相关药物的原因[15]。

免疫球蛋白(Ig)水平似乎与B细胞重组平行恢复,其中Ig亚类的恢复通常以独特的顺序发生[16]。HSCT后,Ig水平下降,反映出没有产生Ig的B细胞。一些Ig的产生可能持续存在,可能是由于宿主来源的长寿浆细胞存活[17]。作为正常本体发生的反映,IgM的产生将相对较早地重组,并且平均在HSCT后的前6个月内达到正常水平。与IgM类似,IgG通常在第一年下半年达到正常水平,而IgA水平的正常化可能需要在HSCT后长达5年。平均而言,IgG亚类在5个月内(IgG1)、9个月(IgG3)或长达2年(IgG2和IgG4)内达到正常血清水平。然而,时间框架是高度可变的,并可能受到几个因素的影响,如潜在的疾病,干细胞来源,和供体的类型[18]。B细胞与Ig的恢复有利于重建机体体液免疫与细胞免疫。

4. 免疫检查点表达水平的变化

1) PD-1作用机制及表达水平的变化

程序性死亡受体1(PD-1)作为CD28家族的成员之一,表达于T淋巴细胞、单核细胞、树突状细胞等多种免疫细胞,通过与其配体PD-L1(programmed death ligand-1)相互作用引起T细胞衰竭而发挥负性免疫调控效应[19]。其转导的信号通路干扰T细胞的活化和增殖,使T细胞处于衰竭状态,免疫细胞功能差,抑制性受体持续表达,妨碍免疫系统对感染和肿瘤细胞的最佳控制[20]。当PD-1表达上调,其介导的信通路抑制T淋巴细胞的功能活化,减少T淋巴细胞的增殖,增加T细胞功能缺陷。以此可推测,当移植后患者PD-1检测表达升高时,衰竭T细胞增加,机体免疫下降,从而促进肿瘤细胞逃脱免疫监视,导致疾病复发[21]。Simonetta等分析了105例allo-HSCT受者分离的T细胞亚群上PD-1的表达,结果显示allo-HSCT后表达PD-1的CD3⁺CD4⁺和CD3⁺CD8⁺T细胞的比例在移植后早期明显增加,且PD-1

在 CD3⁺CD8⁺T 细胞表面的表达只呈现了一过性增加, 随时间推移逐渐趋于正常化, 而在 CD3⁺CD8⁺T 细胞表面的表达呈现早期和长期的增加, 虽有下降趋势, 但在研究的所有时间点中(包括 allo-HSCT 后 5 年以上的患者), 其表达比例仍明显高于健康对照水平[22] [23]。目前 PD-1 抑制剂在 allo-HSCT 后患者的治疗中应用逐渐增多。然而, PD-1 抑制剂应用有效的同时, GVHD 似乎也有所增加或加重的可能[24]。如何分离 GVL 效应和 GVHD, 在加强 GVL 效应的同时最大程度的减少 GVHD 还需进一步研究[24]。

2) TIM-3 作用机制及表达水平的变化

TIM-3 属于免疫球蛋白超家族, 是一种 I 型跨膜糖蛋白, 由 1 个膜远端可变免疫球蛋白区域 (immunoglobulin variable region, IgV) 和 1 个膜近端黏蛋白区域组成, 前者是 TIM-3 发挥抑制性功能的主要结构[25]。其最初见于辅助性 T 细胞(helper T cell 1, Th1)的表面, 后来在 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、细胞毒性淋巴细胞(cytotoxic lymphocyte, CTL)、调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)、肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)、单核/巨噬细胞、自然杀伤(naturalkiller, NK)细胞和树突状细胞(dendritic cell, DC)上亦被发现[26]。目前已知 TIM-3 的配体包括半乳糖凝集素 9 (galectin-9, GAL-9)、磷脂酰丝氨酸(PtdSer, PS)、高迁移率族蛋白 1 (high mobility group box 1, HMGB1), 以及癌胚抗原相关细胞黏附分子(carcino-embryonic antigen related cellular adhesion molecule 1, CEACAM-1) [27]。TIM-3 作为一种免疫抑制分子, 通过与配体结合, 诱导 Th1 和 CTL 的凋亡。TIM-3 在抑制先天性和适应性免疫中均产生抑制免疫的作用。最初发现 TIM-3 与哮喘、过敏相关, 后来发现其在多种肿瘤中表达上调, 并与预后不良相关, 提示 TIM-3 在肿瘤的发生发展中起抑制 T 细胞免疫的作用[28]。对实施造血干细胞移植的白血病患者而言, TIM-3 的表达高于健康者[6], 但其升高水平并没有 PD-1 显著, 移植后 2 个月开始在 CD4⁺T 细胞的表达已与健康者无显著差异, 若再次出现高表达情况则疾病复发的可能性大[20]。

3) LAG-3 作用机制及表达水平的变化

淋巴细胞激活基因-3 (LAG-3)是免疫球蛋白超家族成员的一种膜蛋白, 作为抑制性分子, 主要表达于活化的 T 和 NK 淋巴细胞[29]。LAG-3 主要表达于活化的 CD4⁺和 CD8⁺T 淋巴细胞中, 在自然杀伤细胞中也有表达, 但幼稚及正常的 T 淋巴细胞仅表达低水平的 LAG-3, LAG-3 表达水平在被肿瘤抗原刺激时大幅度提升, 提示阻断 LAG-3 可能会增强抗肿瘤免疫[30]。LAG-3 是共抑制分子中的一员, 负性调节 T 淋巴细胞的功能。它与 MHC-II 类分子结合, 阻断 T 淋巴细胞抗原受体(TCR)与 MHC-II 分子的结合, 抑制 T 淋巴细胞的激活, 从而发挥负性免疫调节的功能, 维持内环境稳定。在小鼠 HSCT 后早期, LAG-3 表达在激活后立即在 T 细胞表面上调。并在接下来的两天内增加, 在第 4 天观察到最大表达, 到第 7 天, 与健康组表达水平一致[31]。在人类 allo-HSCT 后 LAG-3 的表达在移植后只在 CD8⁺T 细胞表达异常, 其水平较低于健康者[6]。

4) CD47 作用机制及表达水平的变化

CD47 又叫整合素相关蛋白(integrin-associated protein, IAP), 最初从人胎盘与整合素 $\alpha V\beta 3$ 共纯化及从血小板与 $\beta 3$ 整合素共免疫沉淀而为人们所认识, 其功能与整合素相关, 因此称其为 IAP [32]。CD47 是人抑制性受体信号调节蛋白(inhibitory receptor signal regulator protein, SIRP)的胞外配体, CD47/SIRP 的负性调节作用表现在: ① 下调 T 细胞对 IL-2 的反应性, 阻止树突状细胞成熟、活化, 阻止炎症性免疫反应的扩大, 维持其平衡。这与 CD47 和配体 TSP 结合产生的作用相一致。② 动物体内实验证明, CD47 可阻止供体淋巴造血细胞被受体树突细胞和巨噬细胞清除[33]。研究表明 allo-HSCT 后 CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺T 淋巴亚群 CD47 的表达同预处理前无明显变化[34]。

5. 影响异基因造血干细胞移植后免疫重建的因素

移植后免疫重建受预处理、受体的胸腺功能状态、供者年龄、移植类型、干细胞数量、是否进行体

内或体外的去 T 细胞、供受者 HLA 位点是否相合、是否发生移植物抗宿主 GVHD (包括急性 GVHD 和慢性 GVHD)等多种因素影响。可以分为三方面即移植前基础状态、围移植期、移植后事件。移植前基础状态主要包括是否合并受者的营养状况、供受者年龄等;年龄及营养状况是容易被忽视且重要的影响因素。年龄大的供者造血干细胞的功能会出现累积缺陷,使其分化障碍,降低植入和重建的能力。对受者而言,年龄越大,其免疫系统老化的速度越快。成人受者免疫功能的恢复明显迟于儿童受者,尤其是 CD4⁺细胞的恢复[35]。

围移植期主要包括移植方式、预处理方案等。当对比采用不同移植物来源和移植方式后免疫重建的情况时,未作任何处理的移植要比在体内或体外去 T 细胞的移植免疫重建快。外周血干细胞移植(peripheral blood stem cell transplantation, PBSCT)免疫重建比骨髓移植(bone marrow transplantation, BMT)的免疫重建更早[36],这可能是由于 PBSCT 混悬液中含较多的成熟淋巴细胞。与外周血干细胞移植组相比,脐带血移植患者淋巴细胞重建速度更快,接受脐带血移植的患者免疫重建能力更强,可实现长期造血。ATG 可诱导免疫耐受、促进造血重建、有效降低 GVHD 发生及降低非复发死亡率。然而,ATG 的使用延迟了移植后 3 个月内总 T 淋巴细胞、CD4⁺T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞、NK 细胞及 B 淋巴细胞的重建,导致免疫低下时间较长,大大增加了感染的发生风险,如 CMV 再激活,后者同样可延迟免疫重建。

移植后事件主要包括急/慢性 GVHD、移植后感染(包括细菌、EB 病毒、巨细胞病毒、真菌等)等。其中最主要的影响因素是 GVHD 的发生。GVHD 的本质是移植物对宿主组织细胞发生的排异反应,可导致宿主组织和器官的广泛损害,严重者甚至危及生命[37]。研究发现发生 III~IV 严重 GVHD 患者,其移植后 14 天 CD3⁺细胞明显高于未发生 GVHD 患者,而患者大多于术后 3 周至 1 个月左右发生 III~IV 度 GVHD。在实体器官移植如肾移植术后也有报道发现发生排斥反应时 CD3⁺细胞会增高。因此 CD3⁺细胞相对增高对移植后发生的排斥反应或 GVHD 可能均有预示作用。发生严重 GVHD 患者其免疫重建延迟,特别是 CD3⁺ CD4⁺T 淋巴细胞重建影响尤为明显[38]。

异基因造血干细胞移植后感染问题是影响移植后非复发死亡率的一个重要原因,且感染与免疫重建互为因果。感染的发病机制是影响抑制性受体表达的一个重要参数,慢性病毒感染期间 T 细胞多处于衰竭状态,从而妨碍了对病毒感染的最佳控制。研究发现移植后 1 年内各时期均有较高的感染率,其中前 3 个月感染率最高,主要以细菌、病毒感染为主,与移植后免疫尚未重建及免疫抑制剂的使用有关。造血干细胞移植后因为 CD8⁺淋巴细胞的持续增长及长时间低下的 CD4⁺淋巴细胞,所以 CD4⁺/CD8⁺比值长期倒置,CD4⁺淋巴细胞的减少和功能缺陷,高强度的治疗后特异性免疫的缓慢重建使得患者容易受到广泛的各种病原体的感染,尤其后期的病毒感染,并且 CD4⁺T 细胞恢复率与这些感染发展风险相关。分析发现移植后 1 个月、6 个月感染组 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺细胞计数均低于未感染组[39]。最近 CHAM 等在多种病原微生物感染的小鼠动物模型中发现,感染细胞的 CD47 蛋白表达含量明显上升[40]。免疫检查点中 LAG-3 和 PD-1 各自发挥作用,负性调控慢性病毒感染期间的 T 细胞免疫应答[41]。发现病毒阳性组患者 PD-1、TIM-3 的表达升高,LAG-3 的表达虽未达到统计学差异,但同样升高[6]。说明 PD-1、TIM-3、LAG-3、CD47 在病毒感染期间负性调控活化的 T 淋巴细胞[42],引起免疫抑制[43],增加患者复发的几率。

通过研究 T 细胞数目, B 细胞数目, 及免疫球蛋白和免疫检查点的表达水平,可反映免疫细胞数目重建和功能重建[44],有助于提前进行细胞因子和过继免疫细胞治疗等干预,进而降低感染,预防复发,改善移植整体疗效[45]。

参考文献

- [1] Stern, L., McGuire, H., Avdic, S., *et al.* (2018) Mass Cytometry for the Assessment of Immune Reconstitution after

- Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article No. 1672. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01672>
- [2] 刘洋. 异基因造血干细胞移植患者免疫细胞恢复监测及临床意义[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [3] 陈凯. 异基因造血干细胞移植后免疫重建的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2020, 47(2): 96-99.
- [4] Bishop, M.-R., Alyea, E.P.-Rd., Cairo, M.-S., *et al.* (2011) National Cancer Institute's First International Workshop on the Biology, Prevention, and Treatment of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Summary and Recommendations from the Organizing Committee. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **17**, 443-454. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.12.713>
- [5] Strasfeld, L. (2022) COVID-19 and HSCT (Hematopoietic Stem Cell Transplant). *Best Practice & Research Clinical Haematology*, **35**, Article ID: 101399. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2022.101399>
- [6] Guo, W.-W., Liu, X., Pang, A.-M., *et al.* (2021) Analysis of Risk Factors of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with t (8;21) Acute Myeloid Leukemia. *Chinese Journal of Hematology*, **42**, 998-1004.
- [7] 刘建宁. PD-1、TIM-3、LAG-3 在急性白血病异基因造血干细胞移植后 T 淋巴细胞的表达及意义初探[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2020.
- [8] Takaku, S., Shimizu, M. and Morita, R. (2023) CD8(+) T Cell-Mediated Therapeutic Antitumor Effect of an Herbal Mixture Containing *Ganoderma lucidum*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2023**, Article ID: 9630816. <https://doi.org/10.1155/2023/9630816>
- [9] Velardi, E., Tsai, J.-J. and van den Brink, M.R.M. (2021) T Cell Regeneration after Immunological Injury. *Nature Reviews Immunology*, **21**, 277-291. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00457-z>
- [10] Omer, A.-K., Ziakas, P.-D., Anagnostou, T., *et al.* (2013) Risk Factors for Invasive Fungal Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Single Center Experience. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **19**, 1190-1196. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2013.05.018>
- [11] Seggewiss, R. and Einsele, H. (2010) Immune Reconstitution after Allogeneic Transplantation and Expanding Options for Immunomodulation: An Update. *Blood*, **115**, 3861-3868. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-12-234096>
- [12] van der Maas, N.-G., Berghuis, D., van der Burg, M., *et al.* (2019) B Cell Reconstitution and Influencing Factors after Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article No. 782. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00782>
- [13] Stern, L., McGuire, H., Avdic, S., *et al.* (2018) Mass Cytometry for the Assessment of Immune Reconstitution after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article No. 1672. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01672>
- [14] Chamoun, K., Milton, D.-R., Ledesma, C., *et al.* (2019) Allogeneic Transplantation after Myeloablative Rituximab/BEAM+/- Bortezomib for Patients with Relapsed/Refractory Lymphoid Malignancies: 5-Year Follow-Up Results. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **25**, 1347-1354. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.02.022>
- [15] van der Maas, N.-G., Berghuis, D., van der Burg, M., *et al.* (2019) B Cell Reconstitution and Influencing Factors after Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article No. 782. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00782>
- [16] Abdel-Azim, H., Elshoury, A., Mahadeo, K.-M., *et al.* (2017) Humoral Immune Reconstitution Kinetics after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children: A Maturation Block of IgM Memory B Cells May Lead to Impaired Antibody Immune Reconstitution. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **23**, 1437-1446. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.05.005>
- [17] Kroger, N., Zagrivnaja, M., Schwartz, S., *et al.* (2006) Kinetics of Plasma-Cell Chimerism after Allogeneic Stem Cell Transplantation by Highly Sensitive Real-Time PCR Based on Sequence Polymorphism and Its Value to Quantify Minimal Residual Disease in Patients with Multiple Myeloma. *Experimental Hematology*, **34**, 688-694. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2006.01.011>
- [18] Abrahamsen, I.-W., Somme, S., Heldal, D., *et al.* (2005) Immune Reconstitution after Allogeneic Stem Cell Transplantation: The Impact of Stem Cell Source and Graft-versus-Host Disease. *Haematologica*, **90**, 86-93.
- [19] Giancchetti, E., Delfino, D.-V. and Fierabracci, A. (2013) Recent Insights into the Role of the PD-1/PD-L1 Pathway in Immunological Tolerance and Autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*, **12**, 1091-1100. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.05.003>
- [20] 陈晓晨. PD-1 和 TIM-3 在耗竭 T 细胞介导 B 系淋巴瘤免疫逃逸中的作用机制及临床应用研究[D]: [博士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2020.
- [21] 刘建宁, 孙立, 牛志云, 等. PD-1 在急性白血病异基因造血干细胞移植后 T 淋巴细胞的表达[J]. 临床荟萃, 2021,

36(3): 251-255.

- [22] Simonetta, F., Pradier, A., Bosshard, C., *et al.* (2019) Dynamics of Expression of Programmed Cell Death Protein-1 (PD-1) on T Cells after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article No. 1034. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01034>
- [23] Michonneau, D., Sagoo, P., Breart, B., *et al.* (2016) The PD-1 Axis Enforces an Anatomical Segregation of CTL Activity That Creates Tumor Niches after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Immunity*, **44**, 143-154. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.12.008>
- [24] Haverkos, B.-M., Abbott, D., Hamadani, M., *et al.* (2017) PD-1 Blockade for Relapsed Lymphoma Post-Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant: High Response Rate but Frequent GVHD. *Blood*, **130**, 221-228. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-01-761346>
- [25] Monney, L., Sabatos, C.A., Gaglia, J.L., *et al.* (2002) Th1-Specific Cell Surface Protein Tim-3 Regulates Macrophage Activation and Severity of an Autoimmune Disease. *Nature*, **415**, 536-541. <https://doi.org/10.1038/415536a>
- [26] Acharya, N., Sabatos-Peyton, C. and Anderson, A.-C. (2020) Tim-3 Finds Its Place in the Cancer Immunotherapy Landscape. *The Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **8**, e000911. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000911>
- [27] Kuai, W., Xu, X., Yan, J., *et al.* (2020) Prognostic Impact of PD-1 and Tim-3 Expression in Tumor Tissue in Stage I-III Colorectal Cancer. *BioMed Research International*, **2020**, Article ID: 5294043. <https://doi.org/10.1155/2020/5294043>
- [28] Khalaf, S., Toor, S.-M., Murshed, K., *et al.* (2020) Differential Expression of TIM-3 in Circulation and Tumor Micro-environment of Colorectal Cancer Patients. *Clinical Immunology*, **215**, Article ID: 108429. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108429>
- [29] Joller, N. and Kuchroo, V.-K. (2017) Tim-3, Lag-3, and TIGIT. In: Yoshimura, A., Ed., *Emerging Concepts Targeting Immune Checkpoints in Cancer and Autoimmunity*, Vol. 410, Springer, Berlin, 127-156. https://doi.org/10.1007/82_2017_62
- [30] 田金, 张腾龙, 李玲, 等. LAG-3 分子的研究进展[J]. 新医学, 2020, 51(9): 663-666.
- [31] Sega, E.-I., Leveson-Gower, D.-B., Florek, M., *et al.* (2014) Role of Lymphocyte Activation Gene-3 (Lag-3) in Conventional and Regulatory T Cell Function in Allogeneic Transplantation. *PLOS ONE*, **9**, e86551. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086551>
- [32] Brown, E.-J. and Frazier, W.-A. (2001) Integrin-Associated Protein (CD47) and Its Ligands. *Trends in Cell Biology*, **11**, 130-135. [https://doi.org/10.1016/S0962-8924\(00\)01906-1](https://doi.org/10.1016/S0962-8924(00)01906-1)
- [33] 尹松梅, 康颖. CD47 生理功能的研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2003, 11(4): 437-440.
- [34] 武倩, 周芳, 解琳娜, 等. allo-HSCT 后急性 GVHD 患者外周血中 T 淋巴细胞 CD47 表达变化的观察[J]. 中华器官移植杂志, 2016, 37(5): 275-279.
- [35] 黄盼盼, 张爱梅, 张翠萍, 等. 外周血干细胞移植与非血缘脐带血移植的患者免疫重建规律的比较[J]. 中华检验医学杂志, 2021, 44(12): 1138-1144.
- [36] Hoffmeister, P.A., Storer, B.E., Macris, P.C., *et al.* (2013) Relationship of Body Mass Index and Arm Anthropometry to Outcomes after Pediatric Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancies. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **19**, 1081-1086. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2013.04.017>
- [37] Hess, A.-D. (2010) Reconstitution of Self-Tolerance after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Immunology Research*, **47**, 143-152. <https://doi.org/10.1007/s12026-009-8145-2>
- [38] Nakashima, A., Carrero, J.-J., Qureshi, A.-R., *et al.* (2010) Effect of Circulating Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products (sRAGE) and the Proinflammatory RAGE Ligand (EN-RAGE, S100A12) on Mortality in Hemodialysis Patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **5**, 2213-2219. <https://doi.org/10.2215/CJN.03360410>
- [39] Ando, T., Tachibana, T., Tanaka, M., *et al.* (2020) Impact of Graft Sources on Immune Reconstitution and Survival Outcomes Following Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Blood Advances*, **4**, 408-419. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001021>
- [40] Cham, L.-B., Torrez Dulgeroff, L.B., Tal, M.-C., *et al.* (2020) Immunotherapeutic Blockade of CD47 Inhibitory Signaling Enhances Innate and Adaptive Immune Responses to Viral Infection. *Cell Reports*, **31**, Article ID: 107494. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.03.058>
- [41] Annaloro, C., Serpenti, F., Saporiti, G., *et al.* (2020) Viral Infections in HSCT: Detection, Monitoring, Clinical Management, and Immunologic Implications. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article ID: 569381. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.569381>
- [42] Miyashita, M., Shimizu, T., Ashihara, E., *et al.* (2021) Strategies to Improve the Antitumor Effect of Gammadelta T

Cell Immunotherapy for Clinical Application. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 8910.
<https://doi.org/10.3390/ijms22168910>

- [43] Ciceri, F., Bacigalupo, A., Lankester, A., *et al.* (2019) Haploidentical HSCT. In: Carreras, E., Dufour, C., Mohty, M. and Kröger, N., Eds., *The EBMT Handbook*, Springer, Berlin, 479-486. https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5_65
- [44] Storb, R. (2019) HSCT: Historical Perspective. In: Carreras, E., Dufour, C., Mohty, M. and Kröger, N., Eds., *The EBMT Handbook*, Springer, Berlin, 3-9. https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5_1
- [45] Reisner, Y. (2019) Haploidentical HSCT—Going from Strength to Strength. *Bone Marrow Transplantation*, **54**, 687-688. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0593-2>