

完整家系中KIR单体型对父母亲缘供者单倍体造血干细胞移植预后的影响

鲍晓晶 何军 王苗 袁晓妮 李杨 张腾腾 李翎婕 陈璐瑶 吴德沛

【摘要】 目的 研究不同杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR)单体型对父母亲缘供者单倍体造血干细胞移植(HSCT)预后的影响。方法 采用PCR-序列特异性引物(PCR-SSP)法对156例恶性血液病患者及其父母双方共计468例样本进行了KIR基因分型,并分析了供者624份KIR单体型特征,其中92例患者接受了亲缘单体型HSCT。结果 共检出21种KIR单体型,1种为A单体型,其余20种为B单体型,72.92%(455/624)的个体存在A单体型,而最常见的B单体型为B1、B2和B3,比例分别为10.26%(64/624)、5.77%(36/624)和4.48%(28/624)。在急性髓系白血病/骨髓增生异常综合征(AML/MDS)患者中KIR基因型不合组移植后总体生存(OS)和无病生存(RFS)率明显好于KIR基因型相合组(OS率为88.2%对42.9%, $P=0.015$;RFS率为88.2%对35.7%, $P=0.007$),而对急性淋巴细胞白血病/非霍奇金淋巴瘤患者的移植无明显影响(OS率为76.0%对75.0%, $P=0.727$;RFS率为68.0%对65.0%, $P=0.866$)。在所有移植患者中,当供者KIR基因型为AA或AB1/AB2时,移植后OS和RFS率明显低于供者为其他Bx基因型(OS率为53.3%对96.0%, $P=0.017$;RFS率为53.3%对92.0%, $P=0.019$);供者KIR基因型AA组移植后疾病复发风险高于Bx组(25.0%对5.0%, $P=0.009$),而AB1/AB2组移植相关死亡率(TRM)高于AA组及其他Bx组($P=0.012$);当供者存在着丝粒端基序(Cen)-A/B时,移植后OS和RFS率好于供者Cen-A/A组(OS率为94.7%对68.5%, $P=0.036$;RFS率为89.5%对64.4%, $P=0.045$)。结论 在AML/MDS患者移植时首选KIR基因型不合的供者,在所有白血病中供者存在Cen-B是移植后生存的有力因素,并尽量排除AA或AB1/AB2型而选择其他Bx基因型供者,将有利于改善亲缘单倍体HSCT预后。

【关键词】 杀伤细胞,天然; 受体,KIR; 造血干细胞移植; 单体型

基金项目:国家高技术研究发展计划(863计划)(2012AA02A505);国家自然科学基金(81273266、81072435);江苏省医学创新团队与领军人才(LJ201138);江苏省临床医学科技专项(2014038、BL2013013);江苏省科教兴卫工程-临床医学中心(ZX201102);江苏省科技厅生命健康专项(BL2012005)

The role of different KIR haplotypes in haplo-identical hematopoietic stem cell transplantation Bao Xiaojing, He Jun, Wang Miao, Yuan Xiaoni, Li Yang, Zhang Tengting, Li Lingjie, Chen Luyao, Wu Depei. Jiangsu Institute of Hematology, First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou Institute of Blood and Marrow Transplantation, Suzhou 215006, China

Corresponding author: Wu Depei, Email: wudepei@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To investigate the role of different immunoglobulin-like receptor (KIR) haplotypes in haplo-identical hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). **Method** Killer cell KIR genotyping was performed on 468 individuals from 156 unrelated families by PCR-SSP. A total of 624 KIR haplotypes from the parents were used for haplotype analysis. Ninety-two patients received haplo-identical HSCT from one of the parents. **Results** The family study showed segregation of one A haplotype and at least 20 unique B haplotypes. The frequency of haplotype A was 72.92% (455/624). The most commonly observed haplotypes in group B were B1, B2, and B3, present at a frequency of 10.26%, 5.77%, and 4.48%, respectively. Compared to KIR gene matched donors ($n=17$), grafts from KIR gene mismatched donors ($n=14$) had a positive effect on survival after haplo-identical HSCT for AML/MDS patients (OS: 88.2% vs

42.9%, $P=0.015$; RFS: 88.2% vs 35.7%, $P=0.007$). No effect was observed for ALL/NHL patients (OS: 76.0% vs 75.0%, $P=0.727$; RFS: 68.0% vs 65.0%, $P=0.866$). A significantly lower survival rate was observed for transplants from AA ($n=52$) and AB1/AB2 donors ($n=15$), compared to other group Bx donors ($n=25$) (OS: 53.3% vs 96.0%, $P=0.017$; RFS: 53.3% vs 92.0%, $P=0.019$). Meanwhile, the risk of relapse was much higher in AA group ($n=52$) compared to Bx group ($n=40$) (25.0% vs 5.0%, $P=0.009$). A higher risk of TRM was observed in AB1/AB2 group ($P=0.012$). In addition, transplant from donors carried Cen-B was associated with an increased survival compared with Cen-A homozygous donors (OS: 94.7% vs 68.5%, $P=0.036$; RFS: 89.5% vs 64.4%, $P=0.045$). **Conclusion** Overall, KIR genotyping and haplotype analyses should be useful for selection of the most optimal donors with favorable KIR gene grafts. KIR gene mismatch donors should be preferred for AML/MDS patients. Selecting donors carried Cen-B and avoiding the selection of donors of KIR genotype AA/AB1/AB2 was strongly advisable for haplo-identical HSCT.

【Key words】 Killer cells, natural; Receptors, KIR; Haplotype; Hematopoietic stem cell transplantation; Haplotypes

Fund program: National High-tech R&D Program of China (863 Program) (2012AA02A505); National Natural Science Foundation of China (81273266, 81072435); Jiangsu Province Medical Innovation Team (LJ201138); Clinical Medicine Science and Technology Projects of Jiangsu Province (2014038, BL2013013); Jiangsu Province's Key Medical Center (ZX200102); Jiangsu Provincial Special Program of Medical Science (BL2012005)

杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR)是表达在NK细胞表面的一类受体家族,在异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)中发挥重要作用^[1-2]。人类KIR单体型共有A单体型和B单体型两种^[3],A单型型的多样性主要体现为等位基因多态性;而B单体型则主要体现为基因构成的多态性,包含多种特征性基因(2DL2、2DL5、2DS1、2DS2、2DS3、2DS5、3DS1)的不同组合^[4],基因种类和数目在不同个体间存在较大差异,而等位基因水平的差异相对较小。每个KIR单体型又由一个着丝粒端基序(Cen)和一个端粒端基序(Tel)组成。

近年来国内外的研究均表明无论在亲缘还是无关供者全相合(URD)allo-HSCT中,供者存在至少1个B单体型(Bx)移植预后明显好于供者AA单体型^[5-11]。我们在前期研究中发现中国汉族人群KIR单体型具有独特的分布特征^[12],且在URD-HSCT中,供者Bx单体型有利于改善移植后的总体生存(OS)^[13]。然而,目前尚未见不同KIR单体型在父母供者亲缘单倍体HSCT中作用的相关报道,本研究中我们分析KIR单体型对亲缘单倍体HSCT预后的影响,并探讨其在供者选择中的作用。

病例与方法

1. 病例资料:以156例患者及其父母供者共468个样本为研究对象,均为中国汉族人群,所有家系成员均经HLA高分辨分型确认相互之间的遗传关系。

在156例患者中有92例于2011年5月至2014年12月间在我院接受了父/母亲缘单倍体allo-HSCT,其中男59例,女33例,中位年龄21(4~32)岁。原发病类型包括急性髓系白血病/骨髓增生异常综合征(AML/MDS)31例,急性淋巴细胞白血病/非霍奇金淋巴瘤(ALL/NHL)45例,慢性髓系白血病(CML)4例,其他血液病12例。患者一般临床特征见表1。存活患者的中位随访时间为24.2(4.1~52.0)个月。移植后OS定义为距离移植点到随访截止点(死亡患者截止到死亡点)的时间段;无病生存(RFS)定义为距离移植点到疾病复发的时间段。随访截止时间为2015年5月。

2. 预处理方案及移植物抗宿主病(GVHD)预防:采用改良Bu/Cy预处理方案:司莫司汀 $250 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, -10 d;阿糖胞苷 2 g/m^2 ,每12 h 1次,持续3 h滴注, -9、-8 d;白消安 0.8 mg/kg ,每6 h 1次, -7~-5 d;环磷酰胺 $1.8 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, -4~-3 d。采用抗人胸腺细胞球蛋白(ATG,法国赛诺菲公司产品)($2.5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, -5~-2 d)、环孢素($3 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, -9 d起)、霉酚酸酯(15 mg/kg ,每12 h 1次, -9 d起)、短程甲氨蝶呤($15 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, +1 d; $10 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, +2、+3、+6、+11 d)方案预防GVHD。

3. KIR基因分型及KIR单体型分析:采用全自动核酸提取仪提取基因组DNA,采用PCR-序列特异性引物(PCR-SSP)分型试剂盒(美国Invitrogen公司产品)对17种已知KIR基因进行基因分型。KIR基因在单体型上的排列顺序着丝粒端为KIR3DL3,

表1 92例接受父/母亲缘单倍体异基因造血干细胞移植患者一般临床及供者KIR单体型特征

临床特征	所有患者	供者KIR基因型		供者着丝粒端基序		供/受者KIR匹配	
		AA/AB1/AB2	其他Bx	有Cen-B	无Cen-B	相合	不合
中位年龄[岁, M(范围)]	21(4~32)	21(4~32)	21(5~28)	22(5~28)	21(4~32)	21(5~28)	21(4~32)
疾病诊断[例数(%)]							
AML/MDS	31(33.7)	20(29.85)	11(44.00)	9(47.37)	22(30.14)	14(29.17)	17(38.64)
ALL/NHL	45(48.9)	34(50.75)	11(44.00)	7(36.84)	38(52.05)	25(52.08)	20(45.45)
CML	4(4.3)	3(4.48)	1(4.00)	1(5.26)	3(4.11)	3(6.25)	1(2.27)
其他	12(13.1)	10(14.93)	2(8.00)	2(10.53)	10(13.70)	6(12.50)	6(13.64)
供者来源[例数(%)]							
父亲	46(50.0)	31(46.27)	15(60.00)	10(52.63)	36(49.32)	28(58.33)	18(40.91)
母亲	46(50.0)	36(53.73)	10(40.00)	9(47.37)	37(50.68)	20(41.67)	26(59.09)
供/受者性别匹配[例数(%)]							
相同	49(53.3)	33(49.25)	16(64.00)	11(57.89)	38(52.05)	26(54.17)	23(52.27)
不同	43(46.7)	34(50.75)	9(36.00)	8(42.11)	35(47.95)	22(45.83)	21(47.73)
供/受者血型匹配[例数(%)]							
相同	67(72.8)	48(71.64)	19(76.00)	14(73.68)	53(72.60)	35(72.92)	32(72.73)
不同	25(27.2)	19(28.36)	6(24.00)	5(26.32)	20(27.40)	13(27.08)	12(27.27)
HLA高分辨配型[例数(%)]							
5/10	56(60.9)	41(61.19)	15(60.00)	12(63.16)	44(60.27)	31(64.58)	25(56.82)
>5/10	36(39.1)	26(38.81)	10(40.00)	7(36.84)	29(39.73)	17(35.42)	19(43.18)

注:KIR:杀伤细胞免疫球蛋白样受体;AML/MDS:急性髓系白血病/骨髓增生异常综合征;ALL/NHL:急性淋巴细胞白血病/非霍奇金淋巴瘤;CML:慢性髓性白血病;Cen-B:B型着丝粒端基序

端粒端为KIR3DL2, KIR2DL4位于中央^[14]。对KIR3DS1和KIR2DS4基因分型有疑问时,参照文献^[6]实验室自行合成引物验证结果。

根据遗传规律,对所有样本进行KIR单体型分型,具体分型规则详见文献^[12],采用KIR-IPD数据库(Release 2.4.0)中公布的KIR单体型对结果进行验证。

4. 统计学处理:采用SPSS 15.0及GraphPad Prism 5.0软件进行统计学分析。对样本携带的两条单体型分别进行统计。KIR单体型计算公式:该KIR单体型出现的数量/单体型总量(2×样本量)。供者KIR基因型与单体型对移植预后的影响分别采用Fisher's精确概率法及卡方检验进行分析,采用Kaplan-Meier绘制生存曲线并采用Log-rank检验进行比较。所有研究均为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. KIR单体型:分析患者父亲及母亲312个样本共624份KIR单体型特征,共检出21种KIR单体型,1种为A型,其余20种为B型(表2)。72.92%(455/624)的个体存在A单体型;根据KIR2DS4等位基因完整型(2DS4)和缺失型(1D)的不同,A单

型可进一步区分为A-1(2DS4)和A-2(1D),20种B单体型可进一步区分为22种亚型。本研究在原有基础上^[12]新增五种B单体型,保持原有单体型命名不变,新增B单体型命名为B16~B20。在B单体型中,最常见的单体型为B1、B2、和B3,分别占10.26%(64/624)、5.77%(36/624)和4.48%(28/624)。

根据KIR基因的种类,在624条KIR单体型中,共存在7种Cen和9种Tel。A单体型特征性的基序cA01和Tel-A01存在于绝大多数个体,比例分别为89.27%和79.00%;3DL3、2DS2、2DL2和3DP1的组合(cB02)为最常见的Cen基序,而2DL4、3DS1、2DL5A、2DS3/S5、2DS1和3DL2的组合(tB01)为最常见的Tel基序。

2. 供/受者KIR基因型是否匹配对生存的影响:92例接受父亲或母亲的单倍体HSCT患者中,48例供/受者KIR基因型相合,44例KIR基因型不合,亲缘单倍体HSCT后OS及RFS率差异均无统计学意义(OS率:66.7%对81.8%, $P=0.137$;RFS率:62.5%对77.3%, $P=0.116$)。将患者按疾病类型分类进行比较,31例AML/MDS患者中,KIR不合组移植后OS及RFS率明显高于KIR相合组(OS率:88.2%对42.9%, $P=0.015$;RFS率:88.2%对35.7%, $P=0.007$)(图1);45例ALL/NHL患者中,KIR基因型是否相

表2 312个供者样本KIR单体型分布

单体	样本量	频率 (%)	着丝粒端									端粒端										
			3DL3	2DS2	2DL2	2DL3	2DL5B	2DS3	2DS5	2DP1	2DL1	3DP1	2DL4	3DL1	3DS1	2DL5A	2DS3	2DS5	2DS1	2DS4	1D	3DL2
A	455	53.85	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	
B1	64	10.26	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	-	+
B2	36	5.77	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	-	+	+	-	+	-	-	+	
B3	28	4.48	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	
B4	8	1.28	+	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	
B5	6	0.96	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	-	+
B6	2	0.32	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	+	-	+	
B7	2	0.32	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	
B8	1	0.16	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+	
B9	2	0.32	+	+	+	-	+	+	-	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+	
B10	2	0.32	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	+	-	-	+	
B11	1	0.16	+	+	+	-	+	+	-	-	-	+	+	-	+	-	-	+	-	-	+	
B12	1	0.16	+	+	+	-	+	-	+	-	-	+	+	-	+	+	+	+	-	-	+	
B13	3	0.48	+	+	+	-	+	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	+	
B14	2	0.32	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	-	-	-	+	
B15	4	0.64	+	+	+	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	+	
B16	1	0.16	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	+	
B17	3	0.48	+	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+	
B18	1	0.16	+	+	-	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-	+	
B19	1	0.16	+	+	-	-	+	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-	+	
B20	1	0.16	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	-	+	+	-	-	+	-	+	

合对患者移植后OS及RFS率均无明显影响(OS率:76.0%对75.0%, $P=0.727$;RFS率:68.0%对

65.0%, $P=0.866$)。

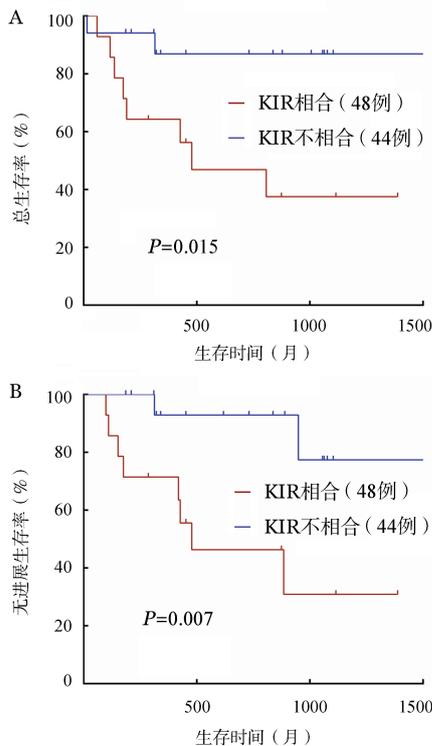


图1 供/受者KIR基因型相合与不合对急性髓系白血病/骨髓增生异常综合征患者移植后总生存(A)和无病生存(B)的影响

3. 供者不同KIR基因型对患者预后的影响:根据接受的供者KIR基因型将患者分为AA、AB和BB 3组,分别为52例、28例及12例。结果见图2,AA组与BB组相比移植后OS及RFS率差异均有统计学意义(OS率:69.2%对100.0%, $P=0.041$;RFS率:63.3%对91.7%, $P=0.032$),但AA组与AB组(OS率:69.2%对71.4%, $P=0.942$;RFS率:63.3%对71.4%, $P=0.879$)、AB组与BB组(OS率:71.4%对100.0%, $P=0.053$;RFS率:71.4%对91.7%, $P=0.067$)相比差异均无统计学意义。进一步分析AB型亚型,AB1、AB2、AB3和AB4是最常见的基因型,其中AB1和AB2着丝粒端基序为Cen-A,根据着丝粒端基序,将AB1和AB2归于一组(15例),与其他Bx基因型(25例)进行比较,移植后OS及RFS率差异有统计学意义(OS率:53.3%对96.0%, $P=0.017$;RFS率:53.3%对92.0%, $P=0.019$) (图3)。进一步研究供者不同KIR基因型对移植后复发及移植相关死亡率(TRM)的影响,AA组患者移植后复发率为25.0%,明显高于Bx组的5.0%,差异有统计学意义($P=0.009$);供者为AA、AB1/AB2、其他Bx组TRM分别为11.5%、40%和4.0%,与AA组和其他Bx组相

比,供者 AB1/AB2 组移植后 TRM 明显增高($P=0.012$)。

4. 供者着丝粒端基序对预后的影响:根据接受供者 KIR 基因着丝粒端基序的不同对患者进行分类:92 例患者中有 73 例接受的 KIR 基因为 Cen-A/A 纯合,19 例患者为 Cen-A/B 杂合,无一例患者为 Cen-B/B 纯合。Cen-A/B 杂合组患者移植后 OS 和 RFS 率分别为 94.7%和 89.5%,明显高于 Cen-A/A 组的 68.5%和 64.4%,差异有统计学意义(P 值分别为 0.036、0.045)。Cen-A/B 组与 Cen-A/A 组患者移植后复发率及 TRM 分别为 5.3%对 19.2%及 0 对 15.1%,差异均无统计学意义(P 值分别为 0.182、0.076)。

讨 论

NK 细胞经过“受教育过程”识别自身组织相容性复合物(MHC)-I 类分子^[14],allo-HSCT 后供者抑制型 KIR (iKIR) 缺失受者 MHC-I 类从而导致 NK 细胞活化引发下游生物学效应^[15-18]。受者与移植供者 KIR 基因型不同是移植后“缺失配体模式”的基础,在本项研究中供/受者 KIR 基因型不相合有利于提高 AML/MDS 患者移植后的 OS 及 RFS 率,但在

ALL/NHL 患者中无明显作用。这可能与经缺失配体“教育”的 NK 细胞对 AML 和 ALL 白血病细胞的作用效力不同有关。

目前,国内外的研究均显示无论在亲缘还是 URD allo-HSCT 中,供者 Bx 基因型均是移植后生存的有力因素^[7,19-20],但本项研究表明在亲缘单倍体 HSCT 中,并非所有的 B 组基因型都有利于提高移植后生存率,其中供者为 AB1 和 AB2 时,患者移植后 OS 和 RFS 率明显低于接受其他 Bx 组基因型供者的情况。同时,与其他 Bx 组基因型相比,接受供者 KIR 基因为 AB1 和 AB2 的患者移植相关死亡风险较高。AB1 和 AB2 基因型的着丝粒端均为 cA/A,与 AA 型相同;端粒端为 tA/B,与 AA 型相比存在活化型 KIR 基因 2DS1、3DS1 和 2DS3/2DS5,及存在一部分活化功能的 2DL5A。同时,目前的研究表明与 Tel 端相比,Cen 端对 HSCT 预后的影响更大,Cen-B 是移植预后的有利因素,且 Cen-B/B 纯合的作用尤为明显^[10,19]。本研究结果证实了在亲缘单倍体移植中,供者 Cen-A/B 型有利于提高 OS 和 RFS 率。cA/B 与 cA/A 的区别在于前者存在 2DL2/2DS2 基因^[19],有研究表明 2DL2/2DS2 基因在同胞 HLA 全相合的移植中可延长移植后无病生存^[20],因此在将来

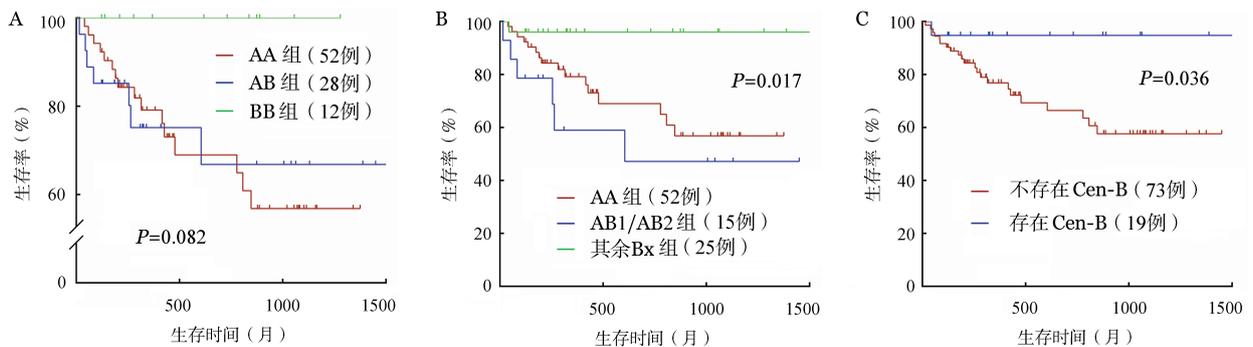


图2 供者 KIR 基因型 AA、AB 及 BB 组(A),AA、AB1/AB2 及其他 Bx 基因型组(B)和供者是否存在 B 型着丝粒端基序(Cen-B)(C)对患者移植后总生存的影响

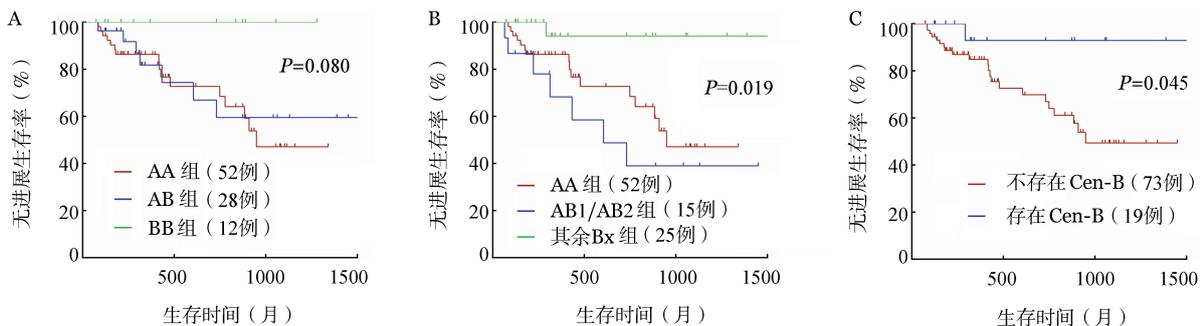


图3 供者 KIR 基因型 AA、AB 及 BB 组(A),AA、AB1/AB2 及其他 Bx 基因型组(B)和供者是否存在 B 型着丝粒端基序(Cen-B)(C)对患者移植后无病生存的影响

的研究中探索具有潜在生物学功能的KIR基因可能对供者选择策略有很大的帮助。

综上所述,我们初步探讨了不同KIR单体型对亲缘单体型移植预后的影响,结果表明在HLA配型的基础上有必要对KIR基因进行分型,AML/MDS患者移植时首选KIR基因型不合的供者;以及尽量避免选择AA、AB1和AB2基因型的供者,但供者存在B型着丝粒端基序可能有利于改善亲缘单倍体HSCT预后。

参考文献

- [1] Uhrberg M, Valiante NM, Shum BP, et al. Human diversity in killer cell inhibitory receptor genes [J]. *Immunity*, 1997, 7(6): 753-763.
- [2] Chen DF, Prasad VK, Broadwater G, et al. Differential impact of inhibitory and activating Killer Ig-Like Receptors (KIR) on high-risk patients with myeloid and lymphoid malignancies undergoing reduced intensity transplantation from haploidentical related donors [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47(6):817-823. doi: 10.1038/bmt.2011.181.
- [3] Gendzekhadze K, Norman PJ, Abi-Rached L, et al. High KIR diversity in Amerindians is maintained using few gene-content haplotypes [J]. *Immunogenetics*, 2006, 58(5-6):474-480.
- [4] Hsu KC1, Liu XR, Selvakumar A, et al. Killer Ig-like receptor haplotype analysis by gene content: evidence for genomic diversity with a minimum of six basic framework haplotypes, each with multiple subsets [J]. *J Immunol*, 2002, 169(9):5118-5129. doi: 10.4049/jimmunol.169.9.5118.
- [5] Littera R, Orrù N, Vacca A, et al. The role of killer immunoglobulin-like receptor haplotypes on the outcome of unrelated donor haematopoietic SCT for thalassaemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45(11):1618-1624. doi: 10.1038/bmt.2010.24.
- [6] Bao X, Hou L, Sun A, et al. An allelic typing method for 2DS4 variant used in study of haplotypes of killer cell immunoglobulin-like receptor gene [J]. *Int J Lab Hematol*, 2010, 32(6 Pt 2): 625-632. doi: 10.1111/j.1751-553X.2010.01234.x.
- [7] Cooley S, Trachtenberg E, Bergemann TL, et al. Donors with group B KIR haplotypes improve relapse-free survival after unrelated hematopoietic cell transplantation for acute myelogenous leukemia [J]. *Blood*, 2009, 113(3):726-732. doi: 10.1182/blood-2008-07-171926.
- [8] Symons HJ, Leffell MS, Rossiter ND, et al. Improved survival with inhibitory killer immunoglobulin receptor (KIR) gene mismatches and KIR haplotype B donors after nonmyeloablative, HLA-haploidentical bone marrow transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010, 16(4): 533-542. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.11.022.
- [9] Stringaris K, Adams S, Uribe M, et al. Donor KIR Genes 2DL5A, 2DS1 and 3DS1 are associated with a reduced rate of leukemia relapse after HLA-identical sibling stem cell transplantation for acute myeloid leukemia but not other hematologic malignancies [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010, 16(9): 1257-1264. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.03.004.
- [10] Zhou H, Bao X, Wu X, et al. Donor selection for killer immunoglobulin-like receptors B haplotype of the centromeric motifs can improve the outcome after HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(1):98-105.
- [11] Cooley S, Weisdorf DJ, Guethlein LA, et al. Donor killer cell Ig-like receptor B haplotypes, recipient HLA-C1, and HLA-C mismatch enhance the clinical benefit of unrelated transplantation for acute myelogenous leukemia [J]. *J Immunol*, 2014, 192(10):4592-4600. doi: 10.4049/jimmunol.1302517.
- [12] Bao X, Wang M, Zhou H, et al. Characterization of Killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) genotypes and haplotypes in Chinese Han population [J]. *Tissue Antigens*, 2013, 82(5): 327-337. doi: 10.1111/tan.12211.
- [13] Bao XJ, Hou LH, Sun AN, et al. The impact of KIR2DS4 alleles and the expression of KIR in the development of acute GVHD after unrelated allogeneic hematopoietic SCT [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45(9):1435-1441. doi: 10.1038/bmt.2009.357.
- [14] Höglund P, Brodin P. Current perspectives of natural killer cell education by MHC class I molecules [J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(10):724-734. doi: 10.1038/nri2835.
- [15] Shifrin N, Raulet DH, Ardolino M. NK cell self tolerance, responsiveness and missing self recognition [J]. *Semin Immunol*, 2014, 26(2):138-144. doi: 10.1016/j.smim.2014.02.007.
- [16] Ruggeri L, Capanni M, Urbani E, et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants [J]. *Science*, 2002, 295(5562):2097-2100.
- [17] 王苗, 何军, 鲍晓晶, 等. 中国汉族人群KIR2DL1高分辨等位基因分布频率及识别HLA-C配体的特点 [J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(12): 1038-1043. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.12.009.
- [18] 张弦, 张艳玲, 王建玲, 等. 抑制性和激活性免疫球蛋白样受体在亲缘半相合造血干细胞移植中的作用 [J]. *中华血液学杂志*, 2011, 32(8): 525-528. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2011.08.007.
- [19] Cooley S, Weisdorf DJ, Guethlein LA, et al. Donor selection for natural killer cell receptor genes leads to superior survival after unrelated transplantation for acute myelogenous leukemia [J]. *Blood*, 2010, 116(14):2411-2419. doi: 10.1182/blood-2010-05-283051.
- [20] Impola U, Turpeinen H, Alakulppi N, et al. Donor Haplotype B of NK KIR Receptor Reduces the Relapse Risk in HLA-Identical Sibling Hematopoietic Stem Cell Transplantation of AML Patients [J]. *Front Immunol*, 2014, 5:405. doi: 10.3389/fimmu.2014.00405.

(收稿日期:2015-06-17)

(本文编辑:刘爽)