

慢性移植物抗宿主病研究进展

雷美清 刘立民 吴德沛

Progress of chronic graft-versus-host disease Lei Meiqing, Liu Limin, Wu Depei

Corresponding author: Wu Depei, Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Institute of Hematology and Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis Ministry of Health, Suzhou 215006, China. Email: wudepei@suda.edu.cn

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是目前治疗造血系统恶性肿瘤、某些遗传性及骨髓衰竭性疾病的重要手段,但移植物抗宿主病(GVHD)仍是患者死亡的重要因素之一,尤其慢性GVHD(cGVHD)已经严重影响了患者生活质量和长期生存。近年来,有关cGVHD发病机制及诊治现状方面取得了一些进展,我们就上述内容作一综述。

一、诊断和分类

随着异基因外周血造血干细胞移植(allo-PBSCT)、无关供者和老年患者移植的不断增多,cGVHD的发生率逐渐上升(30%~70%)^[1]。缺乏有效的防治措施使cGVHD成为allo-HSCT后期危及生命的主要并发症和致死原因^[2]。该并发症常涉及免疫紊乱和炎症等多种病理过程,主要表现为硬皮病、干燥综合征、原发性胆汁性肝硬化、闭塞性细支气管炎(BO)及免疫性血细胞减少等特征。2014年美国国立卫生研究院(NIH)会议重新修订了2005年cGVHD诊断标准^[3-4],定义allo-HSCT或者供者淋巴细胞输注(DLI)后患者出现至少1项cGVHD的诊断性表现(皮肤异色病、苔藓样改变等),或至少1项cGVHD的特征性症状(指甲营养不良、皮肤色素脱失及口腔干燥等),伴有同一或其他器官支持cGVHD辅助检查(活检病理、实验室检查及肺功能实验等)阳性,均可诊断为cGVHD。这次会议主要更新了四个方面内容^[5]:①澄清了重叠综合征这一亚类的定义,2005年会议认为只要同时具备急性GVHD(aGVHD)和cGVHD特征就可以诊断重叠综合征,2014年明确指出确诊为cGVHD的患者出现了至少1项aGVHD特征性表现,这个特征可以出现在cGVHD诊断初期、病程中或者难以辨别先后关系。②会议修改了4个系统的诊断性指标:过度角化的牙斑不再是口腔cGVHD的诊断性指标,提倡眼科医师推荐的特异性临床检查,取消了泪液分泌实验用于严重性评分;以前强调病理活检诊断BO,现在只要满足毛细支气管炎闭塞综合征新的临床诊断标准(肺

功能检查)加上一项特征性的诊断指标则足以诊断cGVHD;新增了男性生殖器的诊断性指标(包茎、尿道/口瘘痕或狭窄征象),女性生殖器诊断性指标改为阴道瘘痕或阴蒂/阴唇粘连。③修改了某些器官特异的严重性评分标准。④评价者关于整体严重性的观点也属于评分表的内容之一。

还需注意以下几点:①cGVHD临床表现本身错综复杂,可能并发感染、药物不良反应及其他疾病,所以需要临床医师仔细鉴别并不断积累经验(必要时专科会诊);②活检可以在难以明确和安全的前提下安排;③迁延/复发/迟发aGVHD和重叠综合征多发生在免疫抑制剂减停时,并且后者不再总是被认为比经典型cGVHD生存差^[6];④诊断指标并不等同于评价严重性和治疗反应的指标。

此外,一些便于cGVHD早期诊断和疗效监测的生物标志也在不断探索中,包括血浆自身抗体和CXCL9水平升高^[7-8];血浆BAFF水平和BAFF/B细胞比例升高扰乱了周围性免疫耐受从而使B细胞处于持久活化状态,因为过剩的BAFF和过少的B细胞不利于阻断自身反应性B细胞的克隆^[9];近来有研究提出CD19⁺CD21^{low}B细胞和CD4⁺CD45RA⁺CD31⁺T细胞计数显著上升有助于cGVHD的早期诊断^[10],进一步确定其临床应用价值还需要前瞻性研究。

二、发病机制

以往的实验主要从胸腺损害及受损的阴性选择、调节性T细胞(Treg)的缺陷、异常B淋巴细胞产生抗体及组织器官的纤维化来解释cGVHD的病理机制^[11]。我们主要从免疫细胞的角度来探讨其发病机制。

1. T淋巴细胞:早期的研究支持Th1和Th2细胞分别参与aGVHD与cGVHD发病过程^[12],近年来皮肤型cGVHD患者的病理标本可检测到Th1/Th17细胞混合存在,并具有上调Th1/Th17细胞因子/趋化因子转录、增加产生IFN- γ 和IL-17的CD8⁺T细胞数量的特征^[13]。Srinivasan等^[14]在探索cGVHD动物模型中观察到,与高剂量供者CD4⁺T细胞导致aGVHD不同,低剂量供者来源的CD8⁺T细胞在胸腺参与下发挥更大诱导cGVHD形成的作用,进一步研究表明移植早期应用抗CD4单抗有利于恢复受损的胸腺,并且能阻止cGVHD的发生^[15]。由于cGVHD主要表现为自身免疫功能失调,所以维持自身耐受和免疫稳态的Treg与cGVHD的关系备受关注。这一亚群细胞具有直接接触抑制、分泌免疫抑制因子、消灭抗原呈递细胞(APC)和效应T细胞等重要功能^[16]。资料显示在cGVHD患者外周血中Treg存在数量和(或)功能异常,而在cGVHD症状控制后Treg数量有所恢复^[17]。Matsuoka等^[18]通过研究认为HSCT后第1年,胸腺产生功能严重受损的Treg(对凋亡异常敏感),如果某些移植患

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.01.018

作者单位:215006 苏州大学附属第一医院血液科、江苏省血液研究所;卫生部血栓与止血重点实验室

通信作者:吴德沛,Email:wudepei@suda.edu.cn

者的Treg增殖不足以克服其凋亡而不能维持循环中Treg数量时,就可能发生严重的cGVHD。动物实验表明,HSCT联合输注Treg不仅能抑制供者来源的反应性T细胞扩增,而且减少Th1/Th17细胞因子的释放,从而预防cGVHD发生^[19]。Thiel等^[20]过继输注供者来源的Treg(经体外培养、扩增及纯化)治疗5例复发难治的cGVHD患者,初步疗效(2例改善、3例稳定)提示Treg减少参与了cGVHD的发病过程。

2. B淋巴细胞:在移植后期,Kuzmina等^[21]报道60%以上cGVHD患者能不同程度地检测到抗自身或异体的抗体,循环免疫复合物的存在表明了B细胞参与了cGVHD的病理过程。首先,组织损伤和细胞凋亡释放核酸成分,并活化自身反应性B细胞产生抗体;其次,受损细胞不能被及时清除又延长了初始免疫的积累和活化^[22];再者,过量的BAFF长期刺激不典型B细胞生成和活化,从而扰乱了B细胞稳态、延长了B细胞重建所需时间^[23]。Cutler等^[24]前瞻性研究首次证明利妥昔单抗治疗cGVHD的有效性,总体反应(OR)率达70%,完全缓解(CR)率为10%,其中皮肤和黏膜型cGVHD反应较高。而Johnston等^[25]的动物实验却表明尽管利妥昔单抗可以有效预防cGVHD,但未能控制已经发生的cGVHD。推断其疗效不同的原因,首先,CD20分子并非主要表达于祖B细胞和浆细胞膜上,利妥昔单抗无法去除产生抗体的浆细胞;其次,Sarantopoulos等^[26]表示该靶向治疗无效的原因可能是该类患者血浆中含有高水平的BAFF,而循环B细胞具有BAFF-R高/CD20低的表型特征,在BAFF过剩的环境下,效应B细胞更能抵抗凋亡和B细胞受体高反应性延长了病理过程,从而提出了利妥昔单抗应用的局限性。近年来,通过分泌IL-10发挥负向免疫调节作用的B细胞亚群(Breg)也日益受到关注。Breg不仅抑制Th1、Th17和CD8⁺T细胞,而且还诱导1型调节性T细胞(Tr1)和Treg分化^[27]。应用利妥昔单抗不加选择地去除B细胞也会清除Breg,后者的去除不利于诱导移植后免疫耐受形成。有研究表明,在中、重度cGVHD患者体内,记忆型和转化型Breg不仅绝对数量减少,而且在CD40L作用下不能促进IL-10释放,从而减弱了对CD4⁺T细胞的抑制作用,进一步检测发现在严重cGVHD患者体内有更高的Th1/IL-10的比例,可能因为IL-10对效应T细胞抑制作用不足导致了cGVHD体内调节性和炎症网络的失衡^[28],但动物实验并未得到一致性结论。Le等^[29]在小鼠Scl-cGVHD造模过程中发现CD1d^{hi}CD5⁺B细胞(Breg)比例增高,尽管如此,移植后早期过继输注供者来源的CD1d^{hi}CD5⁺B细胞仍能减轻CD19^{-/-}供者诱导的Scl-cGVHD症状。产生此分歧的原因不排除动物模型与人类疾病之间的差异,另一方面推断cGVHD中Breg主要表现为功能缺陷。当然,B细胞除了以上述相反的身份参与cGVHD病理过程外,还发挥抗原递呈、产生细胞因子等作用。

3. 其他细胞:在皮肤受累cGVHD中,已有实验发现单核/巨噬细胞浸润皮肤,通过产生IL-6和TGF- β 来促进纤维化的形成^[30]。Noval等^[31]在cGVHD模型中表明,NK细胞能

抑制抗原特异性CD4⁺T细胞增殖,其作用过程依赖于T细胞表面的Fas分子。树突细胞(DC)不仅以呈递抗原的方式参与效应T细胞反应,而且还有致免疫耐受形成的作用,正如Sato等^[32]cGVHD动物实验表明,骨髓来源的调节性DC不仅可以使抗原特异性T细胞失能,而且还能使CD4⁺CD25⁻FoxP3⁺T细胞向Treg转化。

总之,cGVHD是一种以免疫耐受功能失调为特征的并发症,其发生和发展过程中涉及到多种免疫细胞、各种细胞因子及胸腺参与,但其确切发病机制仍不明确。而且移植后免疫缺陷所致的并发症和长期应用免疫抑制剂又会加重这种紊乱状态,所以其相互作用机制仍需进一步研究。

三、预防和治疗

尽管去除供者来源的T细胞是预防cGVHD发生的最有效办法,但这势必会影响造血干细胞成功植入和移植物抗白血病效应(GVL)。另外包含抗人胸腺细胞球蛋白的预处理方案在一定程度上可以减少cGVHD的发生率和严重性^[33],但仍然缺乏大宗随机对照临床试验结果。尽管一项II期临床试验表明预防性应用利妥昔单抗可以降低cGVHD的发生率,但是确定性结论尚需进一步研究^[34]。

近年来,cGVHD不仅在辅助治疗和支持性护理取得了进步,其根本性治疗也发生了一些变化。一线治疗主要包括长期应用糖皮质激素和钙调磷酸酶抑制剂,标准方案治疗的有效率约为50%。对于激素难治性cGVHD患者没有确切定义,他们往往对其他药物的治疗反应也不佳。这类患者尚无标准的二线治疗方案。

1. 间质干细胞(MSC):国内刘晓丹等^[35]应用第三方骨髓来源的MSC治疗提高了耐药cGVHD患者的生存率,并未增加感染和疾病复发率,其机制可能与下调B淋巴细胞比例有关。该研究组^[36]在研究MSC对难治性aGVHD免疫调节作用时发现,MSC不仅对aGVHD患者有改善作用,而且能减少这些患者cGVHD的发展和严重性,其机制可能是通过改善胸腺功能和诱导Treg生成。Wang等^[37]研究表明移植后是否发生cGVHD并不影响MSC的生物学特性。

2. 光学治疗:皮肤型cGVHD患者可以选择长波紫外线(UVA1)照射和体外光分离置换疗法(ECP),前者仅对皮肤受累有效,后者是一种以分离去除白细胞为基础的免疫疗法。在一项交叉随机ECP临床试验中,29例皮肤型cGVHD患者在前期标准的免疫抑制剂治疗后疾病并无好转,当完成随后的开放标签的ECP治疗后,9例患者的皮肤损害得到完全或部分缓解(31%)^[38]。ECP的确切作用机制仍未清楚,一般认为体外给药的8-甲氧补骨脂素在紫外线照射下形成DNA的嘧啶碱基共价键,插入到其结构中合并交联两条DNA链,在24~48h内诱导白细胞凋亡^[39];进一步研究表明APC吞噬循环中的凋亡细胞,分泌IL-10和诱导Treg细胞参与致免疫耐受作用^[40]。

3. 雷帕霉素:该药是一种具有免疫抑制特性的大环内酯类抗生素(抗成纤维细胞和平滑肌细胞增殖)。一项随机对照的II期临床试验^[41]表明,与甲氨蝶呤/他克莫司相比,雷帕

霉素/他克莫司联用能更好地预防Ⅱ~Ⅳ度aGVHD和中-重度cGVHD的发生,并且支持allo-HSCT后Treg重建。雷帕霉素的不良反应包括血细胞减少、影响伤口愈合、移植相关的微血管病变,联合钙神经蛋白抑制剂治疗时微血管病变发生率增加。

4. 伊马替尼:伊马替尼是一种多激酶抑制剂,能特异性阻断ATP在abl激酶上的结合位置,使酪氨酸残基不能磷酸化,从而抑制BCR-ABL阳性细胞的增殖,伊马替尼也能抑制c-kit和血小板源性生长因子受体(PDGF-R)的活性,部分研究发现cGVHD患者体内存在PDGF-R自身抗体,后者通过活化PDGF-R从而参与了成纤维细胞活化导致细胞外基质的积累而出现硬化症样改变。在一项开放性标签的临床实验中,20例患者完成了6个月的试验时,部分缓解率36%,79%患者关节运动范围有所改善^[2]。但其他研究者并不认可PDGF-R自身抗体和cGVHD之间的关联性^[42]。

5. 其他:硼替佐米联合泼尼松初治cGVHD的单臂前瞻性Ⅱ期临床试验(20例)表明15周时OR率达80%,CR率10%,短期观察还不确定是否需要硼替佐米维持治疗^[43],此外也有报道低剂量IL-2能重新恢复cGVHD患者体内Treg的稳态从而有利于疾病的控制^[44]。最后,由于cGVHD具有多器官受累和不同器官对不同药物的反应不同,对于具体患者,临床医师还应该参考cGVHD器官特异性治疗和护理指南^[45]。

四、结语

尽管cGVHD的研究取得了以上的成果,但新药和细胞治疗尚属于起始阶段,进一步寻找和验证临床中某些具有调节cGVHD参与的细胞和药物都很重要。

参考文献

- [1] Lee SJ, Flowers ME. Recognizing and managing chronic graft-versus-host disease [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2008: 134-141. doi: 10.1182/asheducation-2008.1.134.
- [2] Baird K, Comis LE, Joe GO, et al. Imatinib mesylate for the treatment of steroid-refractory sclerotic-type cutaneous chronic graft-versus-host disease [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21(6): 1083-1090. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.03.006.
- [3] Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2005, 11(12): 945-956.
- [4] Socié G, Ritz J. Current issues in chronic graft-versus-host disease [J]. Blood, 2014, 124(3): 374-384. doi: 10.1182/blood-2014-01-514752.
- [5] Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21(3): 389-401.e1. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.
- [6] Cho BS, Min CK, Eom KS, et al. Feasibility of NIH consensus criteria for chronic graft-versus-host disease [J]. Leukemia, 2009, 23(1): 78-84. doi: 10.1038/leu.2008.276.
- [7] Fujii H, Cuvelier G, She K, et al. Biomarkers in newly diagnosed pediatric-extensive chronic graft-versus-host disease: a report from the Children's Oncology Group [J]. Blood, 2008, 111(6): 3276-3285.
- [8] Akpek G, Lee SJ, Flowers ME, et al. Performance of a new clinical grading system for chronic graft-versus-host disease: a multicenter study [J]. Blood, 2003, 102(3): 802-809.
- [9] Jacobson CA, Sun L, Kim HT, et al. Post-transplantation B cell activating factor and B cell recovery before onset of chronic graft-versus-host disease [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2014, 20(5): 668-675. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.01.021.
- [10] Greinix HT, Kuzmina Z, Weigl R, et al. CD19+CD21low B cells and CD4+CD45RA+CD31+ T cells correlate with first diagnosis of chronic graft-versus-host disease [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21(2): 250-258. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.11.010.
- [11] Min CK. The pathophysiology of chronic graft-versus-host disease: the unveiling of an enigma [J]. Korean J Hematol, 2011, 46(2): 80-87. doi: 10.5045/kjh.2011.46.2.80.
- [12] Coghill JM, Sarantopoulos S, Moran TP, et al. Effector CD4+ T cells, the cytokines they generate, and GVHD: something old and something new [J]. Blood, 2011, 117(12): 3268-3276. doi: 10.1182/blood-2010-12-290403.
- [13] Broady R, Yu J, Chow V, et al. Cutaneous GVHD is associated with the expansion of tissue-localized Th1 and not Th17 cells [J]. Blood, 2010, 116(25): 5748-5751. doi: 10.1182/blood-2010-07-295436.
- [14] Srinivasan M, Flynn R, Price A, et al. Donor B-cell alloantibody deposition and germinal center formation are required for the development of murine chronic GVHD and bronchiolitis obliterans [J]. Blood, 2012, 119(6): 1570-1580. doi: 10.1182/blood-2011-07-364414.
- [15] Wu T, Young JS, Johnston H, et al. Thymic damage, impaired negative selection, and development of chronic graft-versus-host disease caused by donor CD4+ and CD8+ T cells [J]. J Immunol, 2013, 191(1): 488-499. doi: 10.4049/jimmunol.1300657.
- [16] Ferrer IR, Hester J, Bushell A, et al. Induction of transplantation tolerance through regulatory cells: from mice to men [J]. Immunol Rev, 2014, 258(1): 102-116. doi: 10.1111/imr.12158.
- [17] Rieger K, Loddenkemper C, Maul J, et al. Mucosal FOXP3+ regulatory T cells are numerically deficient in acute and chronic GvHD [J]. Blood, 2006, 107(4): 1717-1723.
- [18] Matsuoka K, Kim HT, McDonough S, et al. Altered regulatory T cell homeostasis in patients with CD4+ lymphopenia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. J Clin Invest, 2010, 120(5): 1479-1493. doi: 10.1172/JCI41072.
- [19] Sago P, Ratnasothy K, Tsang Y, et al. Alloantigen-specific regulatory T cells prevent experimental chronic graft-versus-host disease by simultaneous control of allo- and autoreactivity [J]. Eur J Immunol, 2012, 42(12): 3322-3333. doi: 10.1002/eji.201242770.
- [20] Theil A, Tuve S, Oelschlägel U, et al. Adoptive transfer of allogeneic regulatory T cells into patients with chronic graft-

- versus-host disease [J]. *Cytotherapy*, 2015, 17 (4): 473-486. doi: 10.1016/j.jcyt.2014.11.005.
- [21] Kuzmina Z, Gounden V, Curtis L, et al. Clinical significance of autoantibodies in a large cohort of patients with chronic graft-versus-host disease defined by NIH criteria [J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(2): 114-119. doi: 10.1002/ajh.23885.
- [22] Jounai N, Kobiyama K, Takeshita F, et al. Recognition of damage-associated molecular patterns related to nucleic acids during inflammation and vaccination [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2013, 2: 168. doi: 10.3389/fcimb.2012.00168.
- [23] Kuzmina Z, Greinix HT, Weigl R, et al. Significant differences in B-cell subpopulations characterize patients with chronic graft-versus-host disease-associated dysgammaglobulinemia [J]. *Blood*, 2011, 117(7): 2265-2274. doi: 10.1182/blood-2010-07-295766.
- [24] Cutler C, Miklos D, Kim HT, et al. Rituximab for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease [J]. *Blood*, 2006, 108(2): 756-762.
- [25] Johnston HF, Xu Y, Racine JJ, et al. Administration of anti-CD20 mAb is highly effective in preventing but ineffective in treating chronic graft-versus-host disease while preserving strong graft-versus-leukemia effects [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20 (8): 1089-1103. doi:10.1016/j.bbmt.2014.04.028.
- [26] Sarantopoulos S, Stevenson KE, Kim HT, et al. Recovery of B-cell homeostasis after rituximab in chronic graft-versus-host disease [J]. *Blood*, 2011, 117 (7): 2275-2283. doi: 10.1182/blood-2010-10-307819.
- [27] Mauri C, Bosma A. Immune regulatory function of B cells [J]. *Annu Rev Immunol*, 2012, 30: 221-241. doi: 10.1146/annurev-immunol-020711-074934.
- [28] Khoder A, Sarvaria A, Alsuliman A, et al. Regulatory B cells are enriched within the IgM memory and transitional subsets in healthy donors but are deficient in chronic GVHD [J]. *Blood*, 2014, 124(13): 2034-2045.
- [29] Le Huu D, Matsushita T, Jin G, et al. Donor-derived regulatory B cells are important for suppression of murine sclerodermatous chronic graft-versus-host disease [J]. *Blood*, 2013, 121 (16): 3274-3283. doi: 10.1182/blood-2014-04-571125.
- [30] Banovic T, MacDonald KP, Morris ES, et al. TGF-beta in allogeneic stem cell transplantation: friend or foe? [J]. *Blood*, 2005, 106(6): 2206-2214.
- [31] Noval Rivas M, Hazzan M, Weatherly K, et al. NK cell regulation of CD4 T cell-mediated graft-versus-host disease [J]. *J Immunol*, 2010, 184 (12): 6790-6798. doi: 10.4049/jimmunol.0902598.
- [32] Sato K, Eizumi K, Fukaya T, et al. Naturally occurring regulatory dendritic cells regulate murine cutaneous chronic graft-versus-host disease [J]. *Blood*, 2009, 113 (19): 4780-4789. doi: 10.1182/blood-2008-10-183145.
- [33] Socié G, Schmoor C, Bethge WA, et al. Chronic graft-versus-host disease: long-term results from a randomized trial on graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin ATG-Fresenius [J]. *Blood*, 2011, 117(23): 6375-6382. doi: 10.1182/blood-2011-01-329821.
- [34] Cutler C, Kim HT, Bindra B, et al. Rituximab prophylaxis prevents corticosteroid-requiring chronic GVHD after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: results of a phase 2 trial [J]. *Blood*, 2013, 122(8): 1510-1517. doi: 10.1182/blood-2013-04-495895.
- [35] 刘晓丹, 刘灿, 黄芬, 等. 第三方骨髓来源的间充质干细胞治疗异基因造血干细胞移植后难治性慢性移植物抗宿主病的临床应用研究 [J]. *中华血液学杂志(中华医学会第十二次全国血液学学术会议论文集)*, 2012, 33(增刊): 186-186.
- [36] Zhao K, Lou R, Huang F, et al. Immunomodulation effects of mesenchymal stromal cells on acute graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21 (1): 97-104. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.09.030.
- [37] Wang B, Hu Y, Liu L, et al. Phenotypical and functional characterization of bone marrow mesenchymal stem cells in patients with chronic graft-versus-host disease [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21 (6): 1020-1028. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.02.013.
- [38] Greinix HT, van Besien K, Elmaagacli AH, et al. Progressive improvement in cutaneous and extracutaneous chronic graft-versus-host disease after a 24-week course of extracorporeal photopheresis--results of a crossover randomized study [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17 (12): 1775-1782. doi: 10.1016/j.bbmt.2011.05.004.
- [39] Knobler R, Barr ML, Couriel DR, et al. Extracorporeal photopheresis: past, present, and future [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2009, 61 (4): 652-665. doi:10.1016/j.jaad.2009.02.039.
- [40] Abu-Dalle I, Reljic T, Nishihori T, et al. Extracorporeal photopheresis in steroid-refractory acute or chronic graft-versus-host disease: results of a systematic review of prospective studies [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(11): 1677-1686. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.05.017.
- [41] Pidala J, Kim J, Alsina M, et al. Prolonged sirolimus administration after allogeneic hematopoietic cell transplantation is associated with decreased risk for moderate-severe chronic graft-versus-host disease [J]. *Haematologica*, 2015, 100(7): 970-977. doi: 10.3324/haematol.2015.123588.
- [42] Spies-Weissart B, Schilling K, Böhmer F, et al. Lack of association of platelet-derived growth factor (PDGF) receptor autoantibodies and severity of chronic graft-versus-host disease (GvHD) [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013, 139 (8): 1397-1404. doi: 10.1007/s00432-013-1451-z.
- [43] Herrera AF, Kim HT, Bindra B, et al. A phase II study of bortezomib plus prednisone for initial therapy of chronic graft-versus-host disease [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20 (11): 1737-1743. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.06.040.
- [44] Matsuoka K, Koreth J, Kim HT, et al. Low-dose interleukin-2 therapy restores regulatory T cell homeostasis in patients with chronic graft-versus-host disease [J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5 (179): 179ra143. doi: 10.1126/scitranslmed.3005265.
- [45] Dignan FL, Scarisbrick JJ, Cornish J, et al. Organ-specific management and supportive care in chronic graft-versus-host disease [J]. *Br J Haematol*, 2012, 158(1): 62-78. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09131.x.

(收稿日期:2015-06-18)

(本文编辑:董文革)