

异基因造血干细胞移植后T大颗粒淋巴细胞增多的临床特征及对预后的影响

赵菲 施圆圆 张桂新 翟卫华 庞爱明 马巧玲 张荣莉 魏嘉璘
黄勇 杨栋林 何祎 姜尔烈 冯四洲 韩明哲

中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所),实验血液学国家重点实验室,国家血液系统疾病临床医学研究中心,天津 300020

通信作者:姜尔烈,Email:jiangerlie@163.com

【摘要】 目的 探讨异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后发生T大颗粒淋巴细胞增多(T-LGL)患者的临床特征、相关因素以及对预后的影响。**方法** 回顾性分析2013年6月至2020年2月接受allo-HSCT的359例患者连续性资料,男216例,女143例,中位年龄为38(7~65)岁。分析T-LGL的临床特征、累积发生率,比较发生与未发生T-LGL患者的总生存(OS)率、无病生存(DFS)率、累积复发率(CIR)及非复发死亡率(NRM)的差异,并研究影响移植后发生T-LGL的相关因素。**结果** 共入组359例患者,T-LGL组17例,非LGL组342例,中位随访38(3~92)个月,移植后1、2、3年T-LGL累积发生率分别为3.64%(95%CI 1.09%~6.19%)、4.50%(95%CI 1.36%~7.64%)和4.84%(95%CI 1.10%~8.76%);移植受者CMV再激活($P=0.013$)、EBV血症($P=0.034$)以及急性移植物抗宿主病($P=0.027$)均与T-LGL发生有关,且多因素分析显示,良性血液病[$P=0.027$,OR=3.36(95%CI 1.15~9.89)]、单倍型移植[$P=0.030$,OR=4.67(95%CI 1.16~18.75)]、无关供者移植[$P=0.041$,OR=5.49(95%CI 1.10~28.16)]为移植后发生T-LGL的独立预测因素。两组患者移植后3年OS、DFS率、CIR以及NRM差异均有统计学意义[OS:100.0%对78.6%(95%CI 74.1%~83.1%), $P=0.04$;DFS:100.0%对70.0%(95%CI 64.9%~75.1%), $P=0.01$;CIR:0对16.1%(95%CI 11.8%~22.4%), $P<0.01$;NRM:0对12.6%(95%CI 12.5%~12.6%), $P=0.02$]。亚组分析结果显示,恶性疾病患者移植后发生T-LGL者预后良好,NRM、DFS率以及CIR差异均有统计学意义(P 值均 <0.05),而良性疾病患者移植后发生T-LGL对预后无明显影响。**结论** 恶性疾病患者移植后T-LGL可能是一个较为持久的良性临床过程,与免疫重建和T细胞调节机制相关的因素可作为移植后T-LGL发生的主要预测因素。

【关键词】 大颗粒淋巴细胞; 造血干细胞移植; 预后

基金项目:国家自然科学基金(81670171);中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费(2018PT32034)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.08.003

Clinical features and risk factors analyses of patients with T cell large granular lymphocytosis following allo-HSCT

Zhao Fei, Shi Yuanyuan, Zhang Guixin, Zhai Weihua, Pang Aiming, Ma Qiaoling, Zhang Rongli, Wei Jialin, Huang Yong, Yang Donglin, He Yi, Jiang Erlie, Feng Sizhou, Han Mingzhe

State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Jiang Erlie, Email: jiangerlie@163.com

【Abstract】 Objective To explore the clinical characteristics, related factors, and prognostic effect of patients with T cell large granular lymphocytosis following allo-HSCT. **Methods** Consecutive patients with T-LGL following allo-HSCT who visited our center from June 2013 to February 2020 were studied retrospectively. We compared patients undergoing allo-HSCT during this period. The clinical characteristics, related factors, cumulative incidence of patients with T-LGL and rates of overall survival (OS), disease free survival (DFS), relapse, and non-relapse mortality (NRM) were analyzed. **Results**

Total 359 patients were enrolled, including 17 with T-LGL and 342 without T-LGL following allo-HSCT. The median follow-up duration was 38 (3–92) month. The cumulative incidence at 1-, 2- and 3-years of T-LGL was 3.64% (95% CI 1.09%–6.19%), 4.50% (95% CI 1.36%–7.64%), and 4.84% (95% CI 1.10%–8.76%), respectively. CMV reactivation ($P=0.013$), EB viremia ($P=0.034$), and aGVHD ($P=0.027$) were associated with the development of T-LGL following allo-HSCT. Multivariate analysis showed that benign hematologic diseases [$P=0.027$, $OR=3.36$ (95% CI 1.15–9.89)] and haploidentical hematopoietic stem cell transplantation [$P=0.030$, $OR=4.67$ (95% CI 1.16–18.75)], unrelated donor transplantation [$P=0.041$, $OR=5.49$ (95% CI 1.10–28.16)] were independent predictive factors of T-LGL following allo-HSCT. There was a significant difference in the 3-year OS (100.0% vs. 78.6%, $P=0.04$), DFS (100.0% vs. 70.0%, $P=0.01$), and NRM (0 vs. 12.6%, $P=0.02$) between the 2 cohorts. Subgroup analysis showed that malignant diseases recipients who developed T-LGL had better outcomes after allo-HSCT, and there was a significant difference in the NRM ($P=0.042$), DFS ($P=0.013$), and cumulative relapse rate ($P=0.028$) between the 2 cohorts. In contrast, the appearance of T-LGL after allo-HSCT in patients with benign diseases had no significant effect on the prognosis. **Conclusions** T-LGL was a durable and clinically benign phenomenon occurring in allo-HSCT recipients with malignant diseases. Factors associated with immune reconstitution and T-cell regulatory mechanisms might be major predictors of T-LGL following allo-HSCT.

【Key words】 Large granular lymphocytes; Hematopoietic stem cell transplantation; Prognosis

Fund Program: National Natural Science Foundation of China under grant (81670171); The Non-profit Central Research Institute Fund of Chinese Academy of Medical Sciences (2018PT32034)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.08.003

大颗粒淋巴细胞是一种异型的淋巴细胞亚群,胞体较大、胞质丰富、略嗜碱性、胞质中有数量不等的大嗜天青颗粒,占正常外周血淋巴细胞的5%,在正常外周血中的绝对计数为200~400/ μl ^[1]。大颗粒淋巴细胞起源于两大细胞系:约85%为CD3⁺T淋巴细胞,CD3⁺T-LGL通常表达CD2、CD8、CD16、CD57、CD122、TCR $\alpha\beta$,部分表达CD56、CD4,是体内抗原活化的效应-记忆细胞毒性T细胞;另一类为CD3⁻NK细胞,NK-LGL通常表达CD16、CD56、CD122,可弱表达CD57^[2]。临床上大颗粒淋巴细胞增多(LGL)与许多因素有关,包括自身免疫性疾病、病毒感染(尤其是巨细胞病毒)^[3]、造血干细胞移植(HSCT)/实体器官移植^[4-5]以及接受酪氨酸激酶抑制剂(尤其是达沙替尼)^[6-7]等。我们回顾性分析了2013年6月至2020年2月在我中心接受异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后发生T-LGL的病例资料,并与同期移植后未发生T-LGL的病例进行比较,分析移植后T-LGL的临床特征及其对移植预后的影响。

病例与方法

1. 病例:回顾性分析2013年6月至2020年2月在我中心接受allo-HSCT的359例患者的临床资料,为连续性资料。所有患者均行外周血干细胞移植(PBSCT)。

2. 预处理方案:重型再生障碍性贫血(SAA)患者多采用抗胸腺细胞球蛋白(ATG)+氟达拉滨

(Flu)+环磷酰胺(Cy)方案;急性髓系白血病(AML)、慢性髓性白血病(CML)、骨髓增生异常综合征(MDS)、慢性粒-单核细胞白血病(CMML)以及骨髓增殖性肿瘤(MPN)患者多采用白消安(Bu)+Cy+Flu+阿糖胞苷(Ara-C)方案;急性淋巴细胞白血病(ALL)及淋巴瘤患者多采用全身放疗(TBI)+Cy+Flu+Ara-C方案,部分患者在此基础上添加去甲氧柔红霉素(IDA)、依托泊苷(Vp16)及地西他滨(DAC)等。

3. 移植抗宿主病(GVHD)防治:HLA全相合同胞供者移植采用环孢素A(CsA)或他克莫司(FK506)联合短疗程甲氨蝶呤方案。无关供者移植或HLA不全相合移植在上述方案基础上加用霉酚酸酯/咪唑立宾及ATG。GVHD诊断参照美国西雅图标准^[8-9]。

4. T-LGL诊断标准^[10](至少满足以下两条标准):①移植后任意2~3个月内至少连续3次血常规检测淋巴细胞计数 $>3.0\times 10^9/\text{L}$;②任1次外周血中流式免疫表型检测大颗粒淋巴细胞比例 $>30\%$;③任1次T细胞受体(TCR)经PCR检测证实为单克隆重排。

淋巴细胞计数持续升高的患者首次出现淋巴细胞计数 $>3.0\times 10^9/\text{L}$ 定义为LGL起始时间,LGL持续时间定义为淋巴细胞计数 $>3.0\times 10^9/\text{L}$ 的持续时间。此外,研究显示,大多数达沙替尼治疗患者淋巴细胞增加会持续整个治疗过程,而停用达沙替尼治疗后,外周血淋巴细胞水平会明显降低,几乎与

基础水平相当^[11],因而我们通过观察用药时间与 LGL 发生时间的相关性来除外达沙替尼对 LGL 的影响。

5. 随访及定义:采用门诊及电话进行随访,随访截止日期为 2020 年 2 月 10 日。主要观察终点及定义:总生存(OS)时间定义为干细胞回输至死亡或末次随访,复发定义为骨髓/外周血白血病细胞≥5%或髓外白血病,非复发死亡定义为与复发无关的死亡。无病生存(DFS)时间定义为从干细胞回输当天至复发、患者死亡或末次随访。

6. 统计学处理:采用 SPSS 26.0 和 R 3.6.2 软件进行数据分析。病例基本特征采用 χ^2 检验或 Mann-Whitney *U* 检验进行比较;采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,Log-rank 法进行 OS、DFS 的组间比较;累积复发率(CIR)、非复发死亡率(NRM)及 T-LGL 累积发生率均采用竞争风险模型,Gray's 检验进行组间比较。影响 LGL 的因素分析:将单因素 $P < 0.1$ 的因素纳入 Logistic 回归模型。双侧 $P \leq 0.05$ 定义为差异有统计学意义。

结 果

1. 病例基本特征:359 例 allo-HSCT 患者中,男 216 例,女 143 例,中位年龄为 38(7~65)岁。疾病类型:AML 144 例,ALL 63 例,CML 10 例,CMML 3 例,CLL 2 例,淋巴瘤 3 例,多发性骨髓瘤 1 例,MDS 61 例,MPN 6 例,SAA 66 例。中位随访时间为 38(3~92)个月,随访过程中 17 例(4.7%)患者发生 T-LGL,均为 CD3⁺CD8⁺ T-LGL;342 例(95.3%)未发生 T-LGL。两组患者基本资料及移植相关信息见表 1。

2. T-LGL 患者临床特征分析:17 例 T-LGL 患者,中位 LGL 起始时间为移植后 175(25~763)d, LGL 中位持续时间为 616(106~1 890)d,至随访终点,仍有 3 例患者存在 LGL。供受者嵌合度检测均为完全供者核型。14 例患者进行 TCR 克隆重排检测,7 例 TCR β 及 TCR γ 重排阳性,3 例仅 TCR β 重排阳性。中位随访 71(17~85)个月,17 例患者均未出现与 T-LGL 相关的症状及体征,包括血细胞减少、脾大以及关节炎等自身免疫性疾病表现。免疫相关指标检测可见 7 例抗核抗体(ANA)滴度升高,2 例抗 Ro-52 抗体阳性,1 例类风湿因子(RF)阳性,但均未表现相关症状及体征。17 例患者均未出现发热、淋巴结/肝脾肿大、血细胞减少及其他全身症状,不满足 WHO 定义的 T 大颗粒淋巴细胞白血病

表 1 移植后 T 大颗粒淋巴细胞增多(T-LGL)患者与非 T-LGL 患者临床特征比较

临床特征	T-LGL 组 (17 例)	非 T-LGL 组 (342 例)	<i>P</i> 值
性别(例,男/女)	10/7	206/136	0.908
年龄[岁, <i>M</i> (范围)]	35(7~59)	39(8~65)	0.078
疾病类型[例(%)]			0.229
AML	6(35.3)	138(40.4)	
ALL	2(11.8)	61(17.8)	
CML/CLL/CMML	0(0.0)	15(4.4)	
淋巴瘤/MM	0(0.0)	4(1.2)	
MDS/MPN	2(11.8)	65(19.0)	
AA	7(41.2)	59(17.3)	
遗传学分组[例(%)]			0.146
低/中危组	7(41.2)	82(24.0)	
高危组	10(58.8)	260(76.0)	
移植前疾病状态[例(%)]			0.156
CR	11(64.7)	161(47.1)	
PR/NR	6(35.3)	181(52.9)	
移植类型[例(%)]			0.005
单倍型移植	10(58.8)	97(28.4)	
同胞全相合移植	3(17.7)	197(57.6)	
无关供者移植	4(23.5)	48(14.0)	
预处理方案[例(%)]			0.025
BCFA	6(35.3)	219(64.0)	
TCFA	4(23.5)	64(18.7)	
FC+ATG	7(41.2)	59(17.3)	
GVHD 预防方案[例(%)]			0.002
CsA/FK506+MTX	4(23.5)	209(61.1)	
CsA/FK506+MTX+其他	13(76.5)	133(38.9)	
回输 MNC [$\times 10^8$ /kg, <i>M</i> (范围)]	8.0(5.5~11.0)	8.2(3.0~15.6)	0.333
回输 CD34 ⁺ 细胞 [$\times 10^6$ /kg, <i>M</i> (范围)]	2.9(1.3~5.5)	2.9(0.8~7.6)	0.471

注:AML:急性髓系白血病;ALL:急性淋巴细胞白血病;MDS:骨髓增生异常综合征;MM:多发性骨髓瘤;CLL:慢性淋巴细胞白血病;CML:慢性髓系白血病;CMML:慢性粒-单核细胞白血病;MPN:骨髓增殖性肿瘤;AA:再生障碍性贫血;CR:完全缓解,PR:部分缓解;NR:无缓解;BCFA:白消安+环磷酰胺+氟达拉滨+阿糖胞苷;TCFA:全身照射+环磷酰胺+氟达拉滨+阿糖胞苷;FC+ATG:氟达拉滨+环磷酰胺+抗胸腺细胞球蛋白;CsA:环孢素 A;FK506:他克莫司;MTX:甲氨蝶呤;MNC:单个核细胞

(T-LGL)诊断标准,故未接受相关治疗。

3. 移植后 T-LGL 发生率及多因素分析:中位随访时间 38(3~92)个月,移植后 1、2、3 年 T-LGL 累积发生率分别为 3.64%(95% CI 1.09%~6.19%)、4.50%(95% CI 1.36%~7.64%)和 4.84%(95% CI 1.10%~8.76%)(图 1)。单因素分析结果显示,非

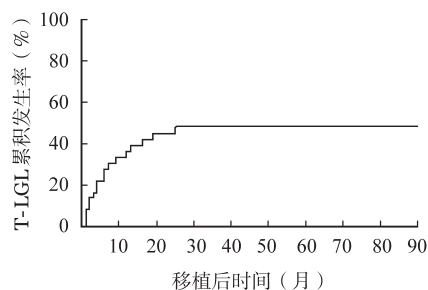


图1 359例血液病患者异基因造血干细胞移植后T大颗粒淋巴细胞增多(T-LGL)的累积发生曲线

恶性血液病($P=0.022$)、HLA不全相合移植($P=0.005$)、aGVHD($P=0.027$)、CMV再激活($P=0.013$)和EBV血症($P=0.034$)的患者移植后更易出现T-LGL。将单因素分析中 $P<0.1$ 的因素纳入多因素分析,良性血液病[$P=0.027$, $OR=3.36$ (95% CI 1.15~9.89)]、单倍型移植[$P=0.030$, $OR=4.67$ (95% CI 1.16~18.75)]、无关供者移植[$P=0.041$, $OR=5.49$ (95% CI 1.10~28.16)]为移植后发生T-LGL的独立预测因素(表2)。

4. 移植后T-LGL对预后的影响:截至随访终点,共287例患者存活,其中T-LGL组17例患者均存活,非T-LGL组患者存活270例,死亡72例(31例死于复发;非复发死亡41例,其中26例死于感染、1例死于植入失败、14例死于GVHD)。相比于非T-LGL组,移植后发生T-LGL的患者表现出明显的生存优势。T-LGL组和非T-LGL组患者移植

后1年、3年的OS率分别为100.0%对85.5%(95% CI 81.8%~89.2%)、100.0%对78.6%(95% CI 74.1%~83.1%)($P=0.04$)(图2A)。截止至末次随访,共256例患者无病生存,其中T-LGL组17例患者均处于无病生存状态。两组患者移植后1年、3年的DFS率分别为100.0%对81.1%(95% CI 77.0%~85.2%)、100.0%对70.0%(95% CI 64.9%~75.1%)($P=0.01$)(图2B)。

359例患者中共73例复发,31例患者因复发死亡(包括5例髓外复发)。T-LGL组17例患者无一例复发,均为完全缓解(CR)状态。T-LGL组和非T-LGL组患者移植后1年、3年的CIR分别为0对5.5%(95% CI 52.8%~57.9%)、0对16.1%(95% CI 11.8%~20.4%)($P<0.01$)(图3A);两组患者移植后1年、3年NRM分别为0对9.7%(95% CI 9.7%~9.8%)、0对12.6%(95% CI 12.5%~12.6%)($P=0.02$)(图3B)。

本研究纳入病例中良性疾病(AA)患者占比稍高(66/359, 18.4%),为除外良性疾病患者较多对预后的混杂影响,我们进行了良/恶性疾病的亚组分析。结果显示,良性疾病组T-LGL与非T-LGL患者预后相关指标均无明显差异(OS: $P=0.384$; NRM: $P=0.731$; DFS: $P=0.349$; CIR: $P=0.730$),而恶性疾病组T-LGL与非T-LGL患者的NRM、DFS率以及CIR均有统计学意义(NRM: $P=0.042$; DFS: $P=0.013$; CIR: $P=0.028$),而两组患者OS率差异无统计学意义($P=0.097$)。

表2 影响异基因造血干细胞移植后患者出现T大颗粒淋巴细胞增多(T-LGL)的单因素及多因素分析

影响因素	单因素分析		多因素分析	
	P值	OR(95%CI)	P值	OR(95%CI)
患者年龄(<45岁/≥45岁)	0.107	2.72(0.77~9.65)	0.564	1.51(0.37~6.13)
疾病类型*(恶性/良性血液病)	0.022	0.30(0.11~0.814)	0.027	3.36(1.15~9.89)
遗传学分组(低、中危组/高危组)	0.146	2.22(0.82~6.02)		
移植前缓解状态(CR/PR+NR)	0.156	2.06(0.75~5.70)		
同胞全相合移植(参照)	1.000	1	1.000	1
无关供者移植	0.035	5.47(1.19~25.27)	0.041	5.49(1.10~28.16)
单倍型移植	0.002	6.77(1.82~25.16)	0.030	4.67(1.16~18.75)
是否发生aGVHD(是/否)	0.027	3.15(1.09~9.13)	0.128	2.49(0.77~8.10)
是否发生cGVHD(是/否)	0.198	0.50(0.17~1.46)		
是否发生CMV再激活(是/否)	0.013	3.39(1.22~9.40)	0.669	1.28(0.41~4.01)
是否发生EBV血症(是/否)	0.034	3.86(1.02~14.65)	0.252	2.36(0.54~10.24)

注: * 恶性血液病包括急性髓系白血病、急性淋巴细胞白血病、骨髓增生异常综合征、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓性白血病、慢性粒-单核细胞白血病、骨髓增殖性肿瘤、多发性骨髓瘤及淋巴瘤,良性血液病为再生障碍性贫血;CR:完全缓解;PR:部分缓解;NR:未缓解;aGVHD:急性移植物抗宿主病;cGVHD:慢性移植物抗宿主病;CMV:巨细胞病毒

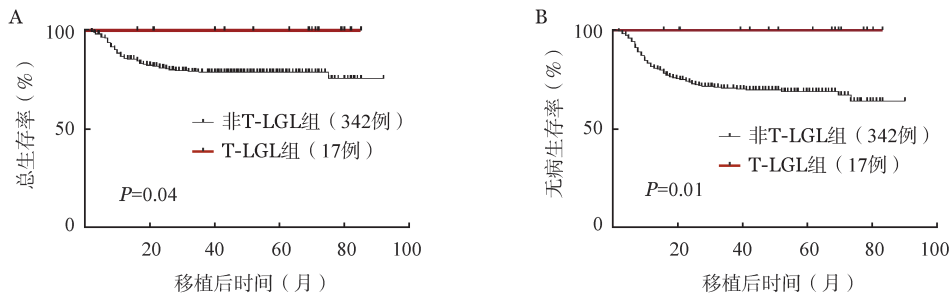


图2 移植后T大颗粒淋巴细胞增多(T-LGL)组与非T-LGL患者的总生存(A)和无病生存(B)曲线

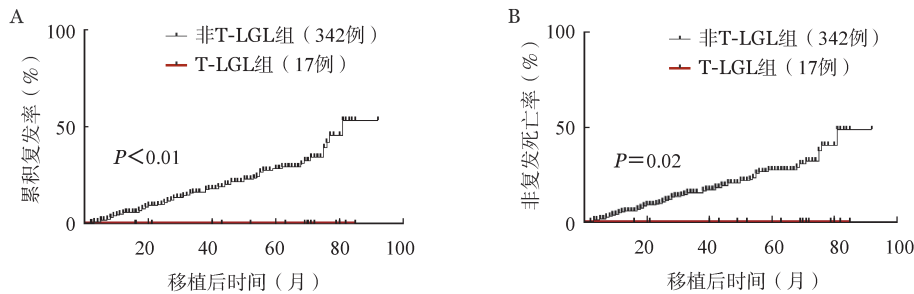


图3 移植后T大颗粒淋巴细胞增多(T-LGL)组与非LGL患者的累积复发(A)和非复发死亡(B)曲线

讨 论

T-LGL是一类特殊的淋巴细胞亚群,流式细胞术检测 T-LGL 多共表达 CD8/CD57,并对靶细胞有细胞毒性作用。已有研究证实,移植后出现的 T-LGL 本质上是一个晚期效应性记忆 T 细胞的亚群。这一细胞亚群多为供者来源,可能具有免疫调节作用,并影响移植后免疫重建以及移植预后^[12]。

近年来,一些研究报道了移植后 LGL 的临床特征以及其对移植预后的影响,但移植后 LGL 的发生率以及相关因素等还未完全明确。既往研究显示,allo-HSCT 后 LGL 的发生率为 3%~20%^[4,10,13-14]。本研究是目前国内首个且规模较大的有关 allo-HSCT 后 T-LGL 的单中心研究,共纳入患者 359 例,随访时间超过 7 年。我们的研究表明,移植后 1、2、3 年 LGL 累积发生率分别为 3.64%、4.50% 和 4.84%,低于 Nann-Rütti 等^[13] 和 Poch Martell 等^[14] 的报道(7% 和 20%),这可能与不同中心对于 LGL 的定义和检测方法的不尽相同以及入组病例数的差异有关。此外,我们发现 T-LGL 的中位起始时间为移植后 175(25~763)d,移植后 1 年内 T-LGL 增长较快,这与文献^[14]一致。这种变化可能与移植后免疫重建过程有关。Mendes 等^[12] 研究显示,部分患者接受 allo-HSCT 后数月,可检测到 CD57⁺CD8⁺CD28⁻ T 细

胞亚群逐渐增加,而 CD28⁺CD57⁻ T 细胞却逐渐减少。在移植后 120 d 内,免疫系统处于明显抑制状态,患者易暴露于感染源以及同种异体抗原,面临反复的免疫刺激。当感染源被激活,移植受者体内 CD8⁺ T 淋巴细胞丢失了表面的 CD28 分子,获得 CD57 的表达,表现为 T-LGL。

大多数的既往文献都曾提及 CMV 再激活以及 GVHD 与移植后 LGL 发生有关, Khan 等^[15] 和 Mendes 等^[12] 发现,CMV 再激活后 CD8⁺CD57⁺ T 淋巴细胞明显增加,并可产生 IFN- γ 、IL-4 以及穿孔素,提示这群细胞可能具有细胞毒性作用,参与了 CMV 驱动性抗原特异性反应。除了 CMV 外,移植后 EBV 血症的出现也可能与 T-LGL 相关,因而可能是移植后反复的慢性病毒抗原刺激了特异性细胞毒性 T 细胞的扩增^[16]。GVHD 与移植后 LGL 的发生同样密不可分。在大鼠 GVHD 模型中发现肝脏中有 LGL 浸润,而后迁移至脾脏,可能是 GVHD 发生过程中同种异体抗原的刺激促使了 LGL 扩增,并在淋巴组织中迁移^[17]。我们的研究同样证实了这一结论。但与 Mendes 等^[12] 的结论不同的是,我们的研究中未发现 cGVHD 与 LGL 之间有明显相关性,且多因素研究并未证实 CMV 再激活、EBV 血症以及 aGVHD 与移植后 LGL 明显相关,这可能与既往研究中 LGL 患者群体中包含部分 NK-LGL 有关,因

而本研究中 T-LGL 发生率也稍低。T-LGL 组的 17 例患者中, 8 例单倍型移植的患者同时出现了 CMV 再激活以及 aGVHD, 因而移植后 LGL 的发生是否为多种因素协同作用的结果仍需更大规模的多中心研究来评估。此外, 我们通过多因素分析首次提出良性血液病可作为移植后发生 T-LGL 的独立预测因素, 这一结果与目前国外最大规模研究^[14]是一致的, 国外研究队列中良性疾病组共 3 例 (3/44, 6.8%) 患者出现 LGL, 我中心结果与之相似 (7/66, 10.6%)。我们还首次发现单倍型/无关供者移植也可作为移植后发生 T-LGL 的独立预测因素。至此我们发现, 与免疫重建和 T 细胞调节机制相关的因素是移植后 T-LGL 发生的主要预测因素。

我们的研究发现, T-LGL 组中 3 例 (17.6%, 3/17) 患者检测出 TCR 单克隆重排, 但 17 例患者均未出现血细胞减少、关节炎等相关症状, 且与非 LGL 患者相比, 移植后发生 T-LGL 的患者也表现出了明显的生存优势, 这些患者移植后的 OS、DFS 率有了明显提高, 同时复发以及非复发死亡风险也有明显降低的趋势, 这与既往的文献^[10,13-14,18]报道相似。与既往研究不同, 本研究纳入病例中良性疾病 (AA) 患者占比较高 (66/359, 18.4%), 为除外良性疾病患者较多对预后的混杂影响, 我们对入组患者预后进行了良/恶性疾病的亚组分析。结果显示, 良性疾病组 T-LGL 与非 T-LGL 患者预后均无明显差异, 而恶性疾病组 T-LGL 与非 T-LGL 患者的 NRM、DFS 以及 CIR 差异均有统计学意义, 两组患者 OS 率在 0.1 的水平差异有统计学意义 ($P=0.097$)。因此我们认为, 恶性疾病患者 allo-HSCT 后发生 T-LGL 者预后良好, 复发以及非复发死亡风险明显降低, DFS 率明显升高, 说明移植后发生 T-LGL 可能为良性临床过程; 而良性疾病患者 allo-HSCT 后发生 T-LGL 对预后无明显影响。

目前 LGL 影响移植预后的机制还未明确。已有研究^[19]证实, 在实体器官移植患者中 CD8⁺CD57⁺ T-LGL 的出现可改善移植植物功能, 降低患者对于免疫抑制剂的需求量, 证明这群细胞具有较强大的免疫调节作用, 可改善实体器官移植受者的预后。同样, allo-HSCT 后 T-LGL 的出现也可能通过参与移植植物与宿主间的反应, 从而介导对肿瘤细胞的细胞毒性作用, 并在体外实验中证实了 LGL 溶解肿瘤细胞作用^[20]。也有研究者认为 LGL 可能是移植植物抗白血病效应 (GVL) 的效应淋巴细胞的一个亚群, 这个细胞亚群具有强大的免疫调控功能, 可能提高恶

性疾病患者移植后的生存率, 降低复发风险, 对移植预后有较为良好的影响^[10]。

综上, 恶性疾病患者移植后 T-LGL 可能是一种较为持久的良性的临床过程, 它的发生可能与 CMV 再激活以及 aGVHD 等有关, 并且良性血液病以及单倍型/无关供者移植可作为移植后发生 T-LGL 的独立预测因素。恶性疾病患者移植后出现 T-LGL 多预后良好, 可能获得较高的 DFS 率, 且复发风险相对较低; 而良性疾病患者移植后发生 T-LGL 对预后无明显影响。在临床实践中, 我们应重视对移植后患者淋巴细胞计数分析, 以及对外周血的形态学和流式细胞学的评估, 以便及时识别出移植后 T-LGL 的患者, 以指导后续治疗并提供有用的预后信息。与此同时, 对 T-LGL 的研究可能为进一步理解移植后免疫重建以及 GVL 效应机制提供思路。与既往研究相同, 本研究为单中心回顾性分析, LGL 发生相关因素以及发生机制仍需多中心前瞻性研究来证实。

参考文献

- [1] Bigouret V, Hoffmann T, Arlettaz L, et al. Monoclonal T-cell expansions in asymptomatic individuals and in patients with large granular leukemia consist of cytotoxic effector T cells expressing the activating CD94: NKG2C/E and NK2D2 killer cell receptors [J]. *Blood*, 2003, 101 (8):3198-3204. DOI: 10.1182/blood-2002-08-2408.
- [2] Loughran TP Jr. Clonal diseases of large granular lymphocytes [J]. *Blood*, 1993, 82(1):1-14.
- [3] Rossi D, Franceschetti S, Capello D, et al. Transient monoclonal expansion of CD8⁺/CD57⁺ T-cell large granular lymphocytes after primary cytomegalovirus infection [J]. *Am J Hematol*, 2007, 82(12):1103-1105. DOI: 10.1002/ajh.20981.
- [4] Mohty M, Faucher C, Vey N, et al. Features of large granular lymphocytes (LGL) expansion following allogeneic stem cell transplantation: a long-term analysis [J]. *Leukemia*, 2002, 16 (10):2129-2133. DOI: 10.1038/sj.leu.2402645.
- [5] Awada H, Mahfouz RZ, Durrani J, et al. Large granular lymphocytic leukaemia after solid organ and haematopoietic stem cell transplantation [J]. *Br J Haematol*, 2020, 189(2):318-322. DOI: 10.1111/bjh.16336.
- [6] Kreutzman A, Juvonen V, Kairisto V, et al. Mono/oligoclonal T and NK cells are common in chronic myeloid leukemia patients at diagnosis and expand during dasatinib therapy [J]. *Blood*, 2010, 116(5):772-782. DOI: 10.1182/blood-2009-12-256800.
- [7] Hagihara M, Hua J, Inoue M, et al. Nilotinib treatment induced large granular lymphocyte expansion and maintenance of longitudinal remission in a Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Int J Hematol*, 2020, 111 (5):719-

723. DOI: 10.1007/s12185-019-02789-6.
- [8] Deeg HJ, Storb R. Graft-versus-host disease: pathophysiological and clinical aspects [J]. *Annu Rev Med*, 1984, 35:11-24. DOI: 10.1146/annurev.me.35.020184.000303.
- [9] 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.
- [10] Kim D, Al-Dawsari G, Chang H, et al. Large granular lymphocytosis and its impact on long-term clinical outcomes following allo-SCT [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48(8):1104-1111. DOI: 10.1038/bmt.2013.5.
- [11] Mustjoki S, Ekblom M, Arstila TP, et al. Clonal expansion of T/NK-cells during tyrosine kinase inhibitor dasatinib therapy [J]. *Leukemia*, 2009, 23(8):1398-1405. DOI: 10.1038/leu.2009.46.
- [12] Mendes AV, Kallas EG, Benard G, et al. Impact of cytomegalovirus and grafts versus host disease on the dynamics of CD57+ CD28- CD8+ T cells after bone marrow transplant [J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2008, 63 (5):667- 676. DOI: 10.1590/s1807-59322008000500016.
- [13] Nann- Rützi S, Tzankov A, Cantoni N, et al. Large granular lymphocyte expansion after allogeneic hematopoietic stem cell transplant is associated with a cytomegalovirus reactivation and shows an indolent outcome [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012, 18(11):1765-1770. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.07.007.
- [14] Poch Martell M, Hamad N, Shin E, et al. Distinctive clinical characteristics and favorable outcomes in patients with large granular lymphocytosis after allo-HCT: 12-year follow-up data [J]. *Eur J Haematol*, 2017, 99 (2):160- 168. DOI: 10.1111/ejh.12899.
- [15] Khan N, Shariff N, Cobbold M, et al. Cytomegalovirus seropositivity drives the CD8 T cell repertoire toward greater clonality in healthy elderly individuals [J]. *J Immunol*, 2002, 169(4):1984-1992. DOI: 10.4049/jimmunol.169.4.1984.
- [16] Papalexandri A, Stalika E, Iskas M, et al. Molecular evidence for repertoire skewing of T large granular lymphocyte proliferation after allogeneic hematopoietic SCT: report of two cases [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48 (9):1260- 1261. DOI: 10.1038/bmt.2013.40.
- [17] Ferrara JL, Guillen FJ, van Dijken PJ, et al. Evidence that large granular lymphocytes of donor origin mediate acute graft-versus-host disease [J]. *Transplantation*, 1989, 47 (1):50- 54. DOI: 10.1097/00007890-198901000-00012.
- [18] Le Bris Y, Guillaume T, Ménard A, et al. Lymphocyte expansion after unrelated cord blood allogeneic stem cell transplantation in adults [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52 (6):854- 858. DOI: 10.1038/bmt.2016.364.
- [19] Lin YX, Wang LL, Yan LN, et al. Analysis of CD8+CD28- T-suppressor cells in living donor liver transplant recipients [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2009, 8(3):241-246.
- [20] Mohty M, Faucher C, Gaugler B, et al. Large granular lymphocytes (LGL) following non-myceloablative allogeneic bone marrow transplantation: a case report [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2001, 28(12):1157-1160. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703308.

(收稿日期:2020-03-10)

(本文编辑:刘爽)

·读者·作者·编者·

作者投稿须知

1. 按本刊要求写作:登录《中华血液学杂志》网站(<http://www.hematoline.com>),参见首页作者中心栏中的“投稿须知”及“写作指导”栏目。
2. 作者注册:请打开本刊网站首页点击“在线投稿”即进入中华医学会网站(<http://cmaes.medline.org.cn>)。在网站首页注册并申请为杂志作者(用户名和密码为您在中华医学会统一的登录信息,请牢记!忘记密码可通过电子信箱索取)。
3. 投稿:注册成功后进入“业务中心”。点击【远程稿件管理系统】,相应的功能即显示在下方。点击“作者投稿”,按要求填写内容,摘要在字数允许范围内尽可能详细,并上传原稿(点击“暂存”稿件进入【我的草稿】模块)。选择《中华血液学杂志》,并点击“投稿”。
4. 邮寄纸稿及介绍信:请在投稿平台上下载论文投送介绍信及授权书,签字盖章后连同原稿打印件(注明稿件编号)一并寄至本刊编辑部。

本刊编辑部