

单倍型造血干细胞移植治疗26例 复发难治侵袭性非霍奇金淋巴瘤 疗效和安全性研究

徐婷 陈佳 金正明 苗瞄 傅琤琤 仇惠英 唐晓文 韩悦 孙爱宁 吴德沛

【摘要】 目的 探讨单倍型造血干细胞移植(Haplo-HSCT)治疗复发难治侵袭性非霍奇金淋巴瘤(NHL)患者的疗效和安全性。**方法** 回顾性分析2004年1月至2015年3月采用亲缘Haplo-HSCT治疗的26例复发难治侵袭性NHL患者临床资料。**结果** 26例患者中弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)4例,滤泡性淋巴瘤1例,B淋巴瘤细胞淋巴瘤/白血病5例,T淋巴瘤细胞淋巴瘤/白血病9例,间变性大细胞淋巴瘤(ALK阴性)1例,外周T细胞淋巴瘤(非特指型)5例,NK/T细胞淋巴瘤1例。Ann Arbor分期:Ⅲ期6例,Ⅳ期20例。26例患者移植前状态:第1次完全缓解(CR1)7例,第2次完全缓解(CR2)4例,部分缓解(PR)7例,疾病稳定(SD)1例,疾病进展(PD)7例。其中复发难治性病例19例。移植后26例患者均获粒系造血重建,粒细胞中位植入时间为12(11~17)d。25例患者获巨核系造血重建,血小板中位植入时间为14(11~31)d。所有患者在+30 d经植入鉴定证实为完全供者嵌合体。中位随访时间14(4~136)个月,26例患者中20例(76.92%)存活,15例(57.69%)无病存活,7例(26.92%)复发(其中2例死亡,5例存活)。预处理相关不良反应经对症处理后症状均消失。Haplo-HSCT后2年累积复发率为42.20%;2年总生存(OS)率为71.60%;2年无病生存(DFS)率为48.90%。移植前CR患者移植后2年OS与DFS率均明显高于移植前未达CR的患者(OS:100.0%对52.4%, $P=0.023$;DFS:88.9%对27.0%, $P=0.013$)。**结论** 对于不适合行自体造血干细胞移植且无完全相合供者的复发难治侵袭性NHL患者,尝试进行Haplo-HSCT有效、安全。

【关键词】 淋巴瘤,非霍奇金; 造血干细胞移植; 复发; 难治; 单倍型

基金项目: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科技专项(BL2012005)

Outcome of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma Xu Ting, Chen Jia, Jin Zhengming, Miao Miao, Fu Chengcheng, Qiu Huiying, Tang Xiaowen, Han Yue, Sun Aining, Wu Depei. Jiangsu Institute of Hematology. The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China

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

【Abstract】 Objective To explore the efficacy and safety of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation (Haplo-HSCT) for refractory, relapsed or highly aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL) patients. **Methods** A total of 26 patients with refractory, relapsed or highly aggressive NHL who received Haplo-HSCT from Jan. 2004 to Mar. 2015 were analyzed retrospectively. **Results** Of them, 4 patients had diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), 1 had follicular lymphoma, 5 had B-lymphoblastic lymphoma/leukemia, 9 had T-lymphoblastic lymphoma/leukemia, 1 patient anaplastic large cell lymphoma (ALK-negative), 5 had peripheral T-cell lymphoma(NOS), and 1 had NK/T-cell lymphoma. At the time of initial diagnosis, 6 patients had Ann Arbor stage III disease, 20 patients showed stage IV. At the time of Haplo-HSCT, 7 patients were in the first complete remission (CR1), 4 in the second complete remission (CR2), 7 in partial remission, 1 in stable disease, 7 in progressive disease, and 19 of 26 patients were refractory or relapsed. The neutrophil and platelet counts recovered at 12 (11-17) d and 14 (11-31) d after Haplo-HSCT, respectively. All patients achieved full donor chimerism at 30d after Haplo-HSCT. With a

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.08.005

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,血液学协同创新中心
通信作者:吴德沛,Email:wudepei@medmail.com.cn

median follow-up of 14 (4–136) months, 20 cases (76.92%) survived, 15 (57.69%) survived without lymphoma, and 7 (26.92%) relapsed. Conditioning regimen related adverse reactions were all disappeared after treatment. The estimated 2-year recurrence rate after Haplo-HSCT was 42.20%. The estimated 2-year overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) rate was 71.60% and 48.90%, respectively. Patients in CR before Haplo-HSCT experienced better 2-year OS (100.0% vs 52.4%, $P=0.023$) and 2-year DFS (88.9% vs 27.0%, $P=0.013$). **Conclusion** Haplo-HSCT may effective and safe for those relapsed, refractory or highly aggressive NHL patients who did not have matched donor nor suitable for autologous HSCT.

【Key words】 Lymphoma, non-Hodgkin; Hematopoietic stem cell transplantation; Recurrence; Refractory; Haplotypes

Fund program: Jiangsu Province's Key Medical Center (ZX201102); Jiangsu Provincial Science and Technology Department of Life and Health Science and Technology Project (BL2012005)

近年来,50%~60%的非霍奇金淋巴瘤(NHL)患者经放化疗和生物治疗可以治愈,但复发难治侵袭性NHL患者预后较差^[1],仍是临床医师面临的重大挑战。虽然大剂量化疗联合自体造血干细胞移植(auto-HSCT)是治疗复发难治侵袭性NHL的重要手段,但仍有很大一部分患者会面临复发风险。对于多次复发或auto-HSCT后复发、原发耐药、高度侵袭性的患者可以考虑行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)。allo-HSCT治疗复发难治NHL有独特的优势,但人类白细胞抗原(HLA)配型全相合的供者较难获得^[2]。近年来,单倍型HSCT(Haplo-HSCT)治疗复发难治侵袭性NHL的成功率有了较大提高,我中心自2004年1月至2015年3月采用亲缘Haplo-HSCT治疗26例复发难治侵袭性NHL患者,取得了较好疗效,现报告如下。

病例与方法

1. 病例:以2004年1月至2015年3月行亲缘Haplo-HSCT的26例复发难治侵袭性NHL患者(连续性资料)为研究对象,所有患者均经病理确诊,其中男18例,女8例,中位年龄26(12~52)岁。弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)4例,滤泡性淋巴瘤1例,B淋巴母细胞淋巴瘤/白血病5例,T淋巴母细胞淋巴瘤/白血病9例,间变性大细胞淋巴瘤(ALK阴性)1例,外周T细胞淋巴瘤(非特指型)5例,NK/T细胞淋巴瘤1例。Ann Arbor分期:Ⅲ期6例,Ⅳ期20例。疗效评价标准采用2007年经修订的NHL缓解标准^[3]。26例患者移植前状态:第1次完全缓解(CR1)7例,第2次完全缓解(CR2)4例,部分缓解(PR)7例,疾病稳定(SD)1例,疾病进展(PD)为7例。7例CR1患者的病理类型分别是3例B淋巴母细胞白血病/淋巴瘤,3例T淋巴母细胞白血病/淋巴瘤,1例外周T细胞淋巴瘤(非特指型),均是Ⅳ期患

者,发病时均有骨髓累及,不适合行auto-HSCT,也无全相合供者,患者移植意愿强烈,从而选择亲缘Haplo-HSCT。其余19例复发难治患者中,13例不适合行auto-HSCT,6例auto-HSCT后复发,该19例患者也均无合适全相合供者。供受者配对临床特征见表1。

2. HLA配型和干细胞来源:采用序列特异引物聚合酶链式反应(PCR-SSP)技术对HLA基因进行高分辨分型,均为亲缘单倍型相合,亲缘Haplo-HSCT移植类型为骨髓+外周血。供者接受G-CSF 10 μg/kg动员5 d,第5天在全麻下从髂后上棘采集骨髓,若干细胞数量采集不足,则于第6天继续采集外周血干细胞以补足。

3. 预处理方案:17例患者采用改良白消安/环磷酰胺(Bu/Cy)+兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(ATG)为主的预处理方案,具体为:司莫司汀 250 mg·m⁻²·d⁻¹, -10 d;阿糖胞苷(Ara-C) 4 g·m⁻²·d⁻¹, -9~-8 d; Bu 3.2 mg·kg⁻¹·d⁻¹, -7~-5 d;环磷酰胺(CTX) 1.8 g·m⁻²·d⁻¹, -4~-3 d;ATG(法国赛诺菲公司产品) 2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹, -5~-2 d。9例患者采用全身照射(TBI)/Cy+ATG为主的预处理方案,即Bu替换为TBI,总量12 Gy, -9~-7 d分次照射,其他药物用法用量同Bu/Cy+ATG方案。

4. 移植抗宿主病(GVHD)的预防及治疗:采用环孢素(CsA)+甲氨蝶呤(MTX)+霉酚酸酯(MMF)预防GVHD。-9 d开始静脉滴注CsA 3 mg·kg⁻¹·d⁻¹,至肠道功能恢复正常时改为口服,每周检测血清CsA浓度,调整CsA剂量维持血药浓度为150~350 μg/L,若未发生GVHD,移植后半年停药。MTX 15 mg·m⁻²·d⁻¹, +1 d; 10 mg·m⁻²·d⁻¹, +3 d, +6 d, +11 d。-9 d开始口服MMF 15 mg·kg⁻¹·d⁻¹,每12 h 1次,至+30 d开始减量,未发生GVHD则至+90 d停用。发生急慢性GVHD后可予甲泼尼龙、他克莫

表1 26例复发难治高度侵袭性非霍奇金淋巴瘤患者临床资料及移植情况

例号	年龄(岁)	性别	淋巴瘤分型	Ann Arbor分期	骨髓累及	移植前状态	HLA配型	供受者关系	供受者血型	移植后疾病最佳状态	移植后复发/进展	生存情况
1	17	男	PTCL-U	IV期B组	是	CR1	5/10	母供子	AB供B	CR	否	存活
2	48	男	T-LBL	IV期B组	是	CR2	5/10	子供父	A供O	CR	否	存活
3	20	男	T-LBL	IV期B组	是	CR1	5/10	母供子	O供O	CR	复发	存活
4	40	女	T-LBL	IV期A组	是	CR2	5/10	弟供姐	AB供A	CR	否	存活
5	52	男	DLBCL	IV期A组	是	SD	5/10	子供父	AB供AB	PR	否	死亡
6	21	男	T-LBL	IV期B组	是	PR	5/10	母供子	AB供A	PR	进展	死亡
7	16	男	B-LBL	IV期B组	否	PD	5/10	父供子	AB供B	PR	进展	死亡
8	33	女	ALCL(ALK阴性)	III期A组	否	PR	7/10	女供母	B供B	CR	否	存活
9	20	男	T-LBL	IV期A组	是	PR	5/10	父供子	B供A	CR	复发	死亡
10	20	男	滤泡性淋巴瘤	IV期B组	是	PR	7/10	母供子	A供A	CR	复发	死亡
11	17	女	PTCL-U	IV期B组	是	PR	6/10	父供女	B供B	CR	复发	存活
12	31	男	B-LBL	IV期B组	是	PD	5/10	母供子	A供B	CR	复发	存活
13	12	男	B-LBL	IV期A组	是	CR1	5/10	母供子	B供B	CR	否	存活
14	40	男	T-LBL	IV期B组	是	CR2	5/10	女供父	O供A	CR	否	存活
15	43	男	PTCL-U	III期B组	否	PD	6/10	女供父	B供AB	CR	否	存活
16	42	女	DLBCL	IV期B组	否	PD	7/10	子供母	A供AB	CR	复发	存活
17	19	女	NK/T细胞淋巴瘤	III期B组	否	PD	6/10	母供女	A供A	CR	否	存活
18	51	男	PTCL-U	III期A组	否	PR	5/10	女供父	O供O ^a	CR	复发	存活
19	28	女	PTCL-U	III期B组	否	PR	5/10	姐供妹	A供O	CR	否	存活
20	27	女	B-LBL	IV期B组	是	CR1	6/10	母供女	O供A	CR	否	存活
21	25	男	DLBCL	IV期B组	是	CR2	5/10	母供子	AB供B	CR	否	存活
22	21	男	T-LBL	IV期B组	是	CR1	6/10	父供子	B供O	CR	否	存活
23	24	男	T-LBL	III期A组	否	PD	6/10	父供子	A供AB	PR	否	死亡
24	29	男	DLBCL	IV期A组	否	PD	5/10	父供子	A供A	CR	否	存活
25	35	男	T-LBL	IV期B组	是	CR1	5/10	弟供哥	O供A	CR	否	存活
26	16	女	B-LBL	IV期B组	是	CR1	5/10	妹供姐	B供B	CR	否	存活

注:PTCL-U:外周T细胞淋巴瘤(非特指型);T-LBL:T淋巴母细胞淋巴瘤/白血病;DLBCL:弥漫大B细胞淋巴瘤;B-LBL:B淋巴母细胞淋巴瘤/白血病;ALCL:间变性大细胞淋巴瘤;CR:完全缓解;CR1:第1次CR;CR2:第2次CR;PR:部分缓解;SD:疾病稳定;PD:疾病进展。a:受者为O型血Rh阴性

司及抗CD25单抗等治疗。

5. 病毒感染的预防:-10~-2 d予更昔洛韦10 mg·kg⁻¹·d⁻¹预防CMV感染,-1 d起至移植后1年予阿昔洛韦预防疱疹病毒感染。CMV血症定义为定量PCR结果CMV-DNA载量>1×10²拷贝数/ml。EBV血症定义为定量PCR结果EBV-DNA载量>1×10²拷贝数/ml。

6. 植活标准及疾病监测:中性粒细胞绝对值(ANC)连续3 d≥0.5×10⁹/L为粒细胞植入,脱离血小板输注且PLT连续7 d≥20×10⁹/L为血小板植入。移植后植活状态采用PCR技术监测DNA指纹图,供、受者性别不同时以荧光原位杂交技术监测性染色体。移植后定期监测血常规、生化、供受者嵌合度及相关病原学检查、骨髓形态学、CT或PET-CT来评估疾病复发情况,观察患者感染和GVHD等并发

症发生情况,统计患者生存情况。总生存(OS)定义为移植当天至患者死亡或随访终点。无病生存(DFS)定义为移植后获得CR至疾病复发、患者死亡或随访终点。

7. 随访:所有患者均纳入随访,采用门诊或住院复查、电话等方式进行随访。随访截止日期为2015年10月30日。

8. 统计学处理:采用SPSS 17.0软件进行统计分析,采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,采用Log-rank检验比较组间差异,P<0.05为差异有统计学意义。

结 果

1. 造血重建情况:移植后26例患者均获粒系造血重建,粒细胞中位植入时间为12(11~17)d。25例

患者获巨核系造血重建,血小板中位植入时间为14(11~31)d。输注供者单个核细胞(MNC)中位数 $9.90(2.60\sim 17.53)\times 10^8/\text{kg}$, $\text{CD}34^+$ 细胞中位数为 $3.96(2.30\sim 6.83)\times 10^6/\text{kg}$ 。所有患者在+30 d经植入鉴定证实为完全供者嵌合体。

2. GVHD发生情况:26例患者中,8例(30.77%)发生Ⅱ~Ⅳ度急性GVHD,累积发生率为30.80%,中位发生时间为+27.5(+15~+49)d,其中Ⅲ~Ⅳ度2例。6例(23.08%)患者发生慢性GVHD,移植后2年累积发生率为25.10%,中位发生时间为+12(+4~+72)个月。其中4例(15.38%)为局限型,2例(7.69%)为广泛型。

3. 移植后疗效:移植后中位随访14(4~136)个月,达到CR者22例(84.62%),PR者4例(15.38%)。7例(26.92%)复发,中位复发时间为12(6~13)个月,其中5例在移植后1年内复发。移植后2年累积复发率为42.20%。7例复发患者中,2例死于原发病,2例经供者淋巴细胞输注(DLI)治疗后达CR,至随访终点仍长期生存,3例目前仍在治疗过程中,带瘤生存。4例PR患者中2例PD,并死于原发病,2例维持PR,但死于移植并发症。

4. 预处理相关不良反应及并发症:采用美国国家癌症研究所不良反应事件评价标准(NCI-CTCAE V.4.0)进行不良反应评价,19例患者在预处理期间和之后发生1~3级呕吐、腹泻,均可耐受,对症处理后症状消失。粒系未植入时发生膀胱炎1例(3级),肛周感染3例(3级),血流感染2例(4级),肺部感染2例(3级),肠道感染2例(3级)。2例患者在巨核系未植入时偶有皮肤黏膜出血点(1级)。4例患者发生一过性癫痫(1~2级),经治疗后痊愈。发生血清病1例(3级)。无一例发生肝静脉闭塞症等严重并发症。移植后动态监测CMV-DNA、EBV-DNA拷贝数,9例患者发生CMV血症,中位发生时间为+33(+24~+67)d;2例发生EBV血症。

5. 生存情况与死亡原因:至随访结束,26例患者中20例(76.92%)存活,其中7例移植前CR1患者均存活;15例(57.69%)无病存活。移植后1年OS率为84.60%,2年OS率为71.60%(图1A);1年DFS率为61.10%,2年DFS率为48.90%(图1B)。11例移植前CR患者移植后2年OS率为100.0%,2年DFS率为88.9%;而15例移植前状态非CR患者2年OS及DFS率分别为52.4%与27.0%,差异均有统计学意义(P 值分别为0.023、0.013)(图2)。死亡原因:4例死于原发病,1例死于重症肺部感染,1例死

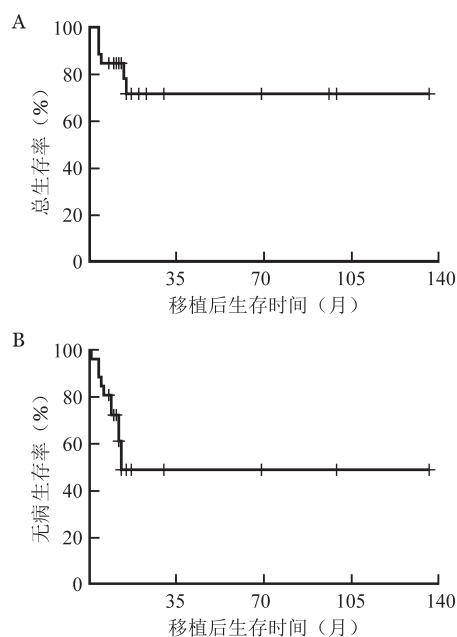


图1 单倍型造血干细胞移植治疗26例复发难治侵袭性非霍奇金淋巴瘤患者总生存(A)及无病生存(B)曲线

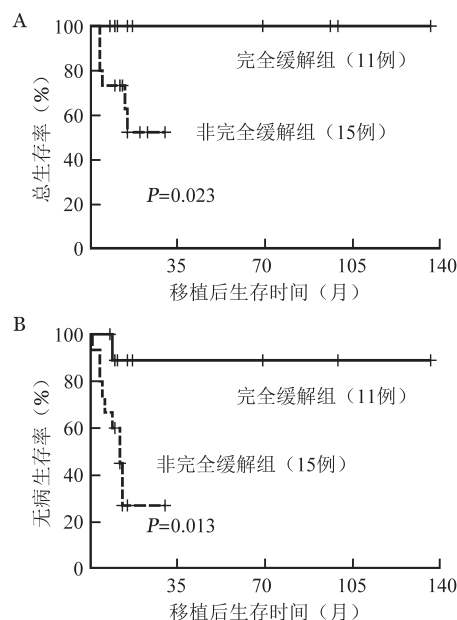


图2 复发难治侵袭性非霍奇金淋巴瘤患者单倍型造血干细胞移植前是否获得完全缓解(CR)对移植后总生存(A)及无病生存(B)的影响

于慢性广泛型GVHD合并感染。

讨论

复发难治侵袭性NHL一直是临床治疗的难点,Haplo-HSCT治疗淋巴瘤在欧美国家极少,主要研究见于我国学者。Wang等^[4]应用Haplo-HSCT治疗10例伴骨髓浸润的难治性NHL。患者以年轻男性为主,均为Ⅳ期伴有骨髓浸润,所有患者均获得成

功植入,中位随访60.7个月,7例患者仍然无进展存活,3例死于复发和移植并发症。薛梅等^[5]采用清髓性Haplo-HSCT治疗11例难治性晚期淋巴瘤患者,所有患者均获造血重建,4例发生急性GVHD,3例发生慢性GVHD,中位随访1 136 d,2例死于感染,1例死于急性GVHD,1例死于复发,7例无病生存。在本研究中我们采用Haplo-HSCT治疗26例复发难治侵袭性NHL患者,中位随访14(4~136)个月,20例(76.92%)存活,15例(57.69%)无病存活。移植后2年OS率为71.60%,2年DFS率为48.90%,8例(30.77%)发生Ⅱ~Ⅳ度急性GVHD,6例(23.08%)发生慢性GVHD,其中2例为广泛型。死亡患者中4例死于原发病,2例死于移植并发症。提示Haplo-HSCT针对这类患者是有效、安全的,但还需要大样本、多中心数据进一步证实。

关于NHL患者行allo-HSCT的预处理方案,既往观点认为清髓性方案虽然复发率低,但移植相关不良反应大、病死率高,转而尝试非清髓性和减低剂量预处理方案,国际血液和骨髓移植研究中心(CIBMTR)2012年发表的针对复发难治性DLBCL患者行allo-HSCT的研究结果^[6]以及2013年发布的202例难治套细胞淋巴瘤患者行allo-HSCT的研究数据^[7]提示,不同的预处理方案强度有各自适宜的人群,清髓性预处理方案移植相关死亡率(TRM)相对较高,但复发率低,适合年轻和一般情况良好患者,非清髓性和减低剂量预处理TRM相对低,但复发率高,保留GVL效应,适用于年龄较大患者。但以上这些资料大部分涉及同胞全相合、无关全相合移植,其中Haplo-HSCT例数甚少。本组患者均接受清髓性方案,耐受性好,26例患者中只有2例死于移植相关并发症。

尽管减低剂量预处理方案可以提高allo-HSCT的安全性,但复发仍然是移植失败的重要原因。较长的临床缓解期依赖于供者的免疫系统清除患者体内的残留病灶。研究结果提示NHL患者allo-HSCT复发后撤减免疫抑制剂和(或)DLI的有效率在60%~67%^[8-10]。本研究中7例Haplo-HSCT后复发患者中有3例予以撤减免疫抑制剂和DLI治疗,GVHD均可控,2例达CR,至随访终点仍存活。

清髓性亲缘Haplo-HSCT是治疗复发难治侵袭性NHL的有效方法,可考虑作为年轻、晚期、无合适全相合供者患者的挽救性治疗,使患者从中获益,但对于预处理方案、并发症防治、如何最大限度发

挥GVL效应同时减少GVHD等仍需大量临床数据进一步研究分析。

参考文献

- [1] Nagle SJ, Woo K, Schuster SJ, et al. Outcomes of patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma with progression of lymphoma after autologous stem cell transplantation in the rituximab era [J]. *Am J Hematol*, 2013, 88 (10):890-894. doi: 10.1002/ajh.23524.
- [2] 陈惠仁, 纪树荃, 阎洪敏, 等. 单倍体相合造血干细胞移植在难治高度恶性淋巴瘤中的应用[J]. *临床血液学杂志*, 2004, 17 (4):189-192. doi: 10.3969/j.issn.1004-2806.2004.04.002.
- [3] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25 (5): 579-586. doi: 10.1200/JCO.2006.09.2403.
- [4] Wang HX, Yan HM, Liu J, et al. Haploidentical hematopoietic stem-cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma with bone marrow involvement [J]. *Leuk Lymphoma*, 2009, 50 (9):1488-1493.
- [5] 薛梅, 王恒湘, 闫洪敏, 等. 单倍型相合骨髓移植治疗难治复发恶性淋巴瘤初步观察[J]. *临床血液学杂志*, 2010, 23 (1):20-22, 24. doi: 10.3969/j.issn.1004-2806.2010.01.006.
- [6] Bacher U, Klyuchnikov E, Le-Rademacher J, et al. Conditioning regimens for allotransplants for diffuse large B-cell lymphoma: myeloablative or reduced intensity? [J]. *Blood*, 2012, 120 (20): 4256-4262. doi: 10.1182/blood-2012-06-436725.
- [7] Hamadani M, Saber W, Ahn KW, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for chemotherapy-unresponsive mantle cell lymphoma: a cohort analysis from the center for international blood and marrow transplant research [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19 (4): 625-631. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.01.009.
- [8] Mamez AC, Lévy V, Chevallier P, et al. Effect of immune modulation in relapsed peripheral T-cell lymphomas after post-allogeneic stem cell transplantation: a study by the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2016, 51 (3):358-364. doi: 10.1038/bmt.2015.280.
- [9] Bishop MR, Dean RM, Steinberg SM, et al. Clinical evidence of a graft-versus-lymphoma effect against relapsed diffuse large B-cell lymphoma after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19 (11):1935-1940. doi: 10.1093/annonc/mdn404.
- [10] Doderio A, Spina F, Narni F, et al. Allogeneic transplantation following a reduced-intensity conditioning regimen in relapsed/refractory peripheral T-cell lymphomas: long-term remissions and response to donor lymphocyte infusions support the role of a graft-versus-lymphoma effect [J]. *Leukemia*, 2012, 26 (3): 520-526. doi: 10.1038/leu.2011.240.

(收稿日期:2015-11-30)

(本文编辑:刘爽)