

异基因造血干细胞移植中非血缘供者 KIR2DL1、KIR3DL1 免疫重建规律的研究

胡星 何军 张环环 鲍晓晶 王苗 张静 岑建农 吴小津 杨小静

【摘要】 目的 在非血缘供者为杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR)-AA基因型的异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)中研究 KIR2DL1、KIR3DL1 的免疫重建规律。方法 采用序列特异性引物 PCR、流式细胞术和实时荧光定量 PCR 法,对 75 对供受者进行 KIR 基因分型,确定供者均为 KIR-AA 基因型,并动态检测移植当天及移植后不同时间[移植后 0.5 个月~<1.5 个月(1 个月)、移植后 1.5 个月~<2.5 个月(2 个月)、移植后 2.5 个月~<3.5 个月(3 个月)、移植后 3.5 个月~<6.5 个月(3~6 个月)、移植后 6.5 个月~<9.5 个月(6~9 个月)、移植后 9.5 个月<12.5 个月(9~12 个月)]KIR2DL1、KIR3DL1 膜蛋白和 mRNA 的表达水平。结果 ①KIR2DL1 膜蛋白中位表达水平:非血缘供者移植当天为 21.60%,受者在 1、2、3、3~6 个月时表达水平分别为 7.40%、12.00%、16.92%、17.64%;KIR2DL1 的 mRNA 中位表达水平:非血缘供者移植当天为 265.14/10⁴ ABL 拷贝数,受者移植后 1、2、3、3~6、6~9、9~12 个月时表达水平分别为 332.17、438.31、723.25、414.17、187.60 及 234.67/10⁴ ABL 拷贝数。KIR2DL1 的 mRNA 和膜蛋白表达水平在移植后各个时间点均逐渐升高,且在 3 个月达到最高,但 mRNA 表达水平升高早于膜蛋白。②KIR3DL1 膜蛋白中位表达水平:非血缘供者移植当天为 18.56%,受者在移植后 1、2、3、3~6 个月时表达水平分别为 23.83%、22.57%、23.02%、21.60%;KIR3DL1 mRNA 中位表达水平:非血缘供者移植当天为 572.29/10⁴ ABL 拷贝数,受者移植后 1、2、3、3~6、6~9、9~12 个月时表达水平分别为 1 233.74、1 140.42、876.73、1 057.07、739.02、514.43/10⁴ ABL 拷贝数。KIR3DL1 的 mRNA 和膜蛋白在移植后 1 个月的表达水平均已超过了非血缘供者,并在移植后各个时间点均稳定高表达,且 mRNA 与膜蛋白表达水平同步升高。结论 KIR2DL1 和 KIR3DL1 基因移植后的免疫重建规律性不同,为在移植后选择最佳时间点定量检测 KIR2DL1、KIR3DL1 表达水平提供了实验依据。

【关键词】 受体, KIR; 造血干细胞移植; 杀伤细胞,天然; 免疫重建

基金项目:国家自然科学基金(81671549、81600142、81072435);江苏省医学创新团队与领军人才(CXTDB2017009);江苏省临床医学科技专项(BL2014038)

Immune reconstruct regularity profile of KIR2DL1 and KIR3DL1 in unrelated-donor allogeneic hematopoietic stem cell transplantation Hu Xing, He Jun, Zhang Huanhuan, Bao Xiaojing, Wang Miao, Zhang Jing, Cen Jiannong, Wu Xiaojin, Yang Xiaojing. Jiangsu Institute of Hematology, Center for Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China
Corresponding author: He Jun, Email: junhe1964@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the immune reconstruct regularity profile of KIR2DL1 and KIR3DL1 in unrelated-donor allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) with KIR-AA genotype. **Method** 75 donor-recipient pairs were performed by KIR genotyping using PCR-SSP, and all donors were identified with KIR-AA genotype. Dynamic detections (including unrelated-donor on the day of transplantation and the recipient each month post allo-HSCT) of the expression of KIR2DL1/3DL1 on NK cell and mRNA level were performed in 291 cases using flow cytometry (FCM) and real-time fluorescent quantitation PCR (RT-qPCR). **Result** ①The median expression of KIR2DL1 in unrelated-donor on transplant's day was 21.60%, the median expression of KIR2DL1 in recipient 1M, 2M, 3M and 3~6M after transplantation were 7.40%, 12.00%, 16.92%, 17.64% respectively. The median expression of KIR2DL1 in unrelated-donor on transplant's day was 265.14 copies/10⁴abl copies, the median

expression of KIR2DL1 in recipient 1M, 2M, 3M, 3-6M, 6-9M, 9-12M after transplantation were 332.17, 438.31, 723.25, 414.17, 180.76 and 234.67 copies/10 000abl copies respectively. The median expression of KIR2DL1 on NK cells and mRNA level gradually increased at all time points after transplantation, and reached the highest expression at 3 months after transplantation. But mRNA expression levels increased earlier than NK cell membrane proteins. ② The median expression of KIR3DL1 in unrelated-donors on transplant's day was 18.56%, the median expression of KIR3DL1 in recipient 1M, 2M, 3M, 3-6M after transplantation were 23.83%, 22.57%, 23.02%, 21.60% respectively. The median expression of KIR3DL1 in unrelated-donor on transplant's day was 572.29 copies/10 000abl copies, the median expression of KIR3DL1 in recipient 1M, 2M, 3M, 3-6M, 6-9M, 9-12M after transplantation were 1 233.74, 1 140.42, 876.73, 1 057.07, 739.02 and 514.43 copies/10 000abl copies respectively. The median expression of KIR3DL1 on NK cells and mRNA level were higher than donors at 1 month after transplantation, and stable expression at all time points after transplantation, so mRNA and NK cell membrane proteins expression increased at the same time. **Conclusion** The immune reconstruct regularity of KIR2DL1 and KIR3DL1 gene were different, which provided an experimental basis for selecting the best time to detect the expressions of KIR2DL1 and 3DL1 after transplantation.

【Key words】 Receptors, KIR; Hematopoietic stem cell transplantation; Killer cells, natural; Immune reconstitution

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81671549, 81600142, 81072435); Jiangsu Province Medical Innovation Team (CXTDB2017009); Clinical Medicine Science and Technology Projects of Jiangsu Province (BL2014038)

自然杀伤细胞(NK)是移植后免疫重建最早的一类细胞,杀伤细胞免疫球蛋白样受体(the killer cell immunoglobulin-like receptor, KIR)是主要表达于NK细胞膜表面的一种跨膜糖蛋白,分为抑制性KIR (iKIR)及激活性KIR (aKIR), iKIR基因包括KIR2DL1-5、KIR3DL1-3, aKIR基因包括KIR2DS1-5、KIR3DS1。在正常生理情况下iKIR发挥主要作用,识别HLA-I类分子和向胞内传导抑制性信号,使靶细胞不被杀伤;而在某些病理情况下靶细胞表面HLA-I类分子减少或缺失,此时iKIR信号减弱而aKIR发挥杀伤作用。本研究组的前期研究表明,在中国汉族人群中KIR-AA基因型频率占50.5%^[1], KIR2DL1、KIR3DL1的基因频率分别高达98.68%、94.57%^[2-3],在同胞、非血缘HLA全相合异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)中若供者为KIR-AA基因型,患者移植后总生存率及无复发生存率均比除KIR-Bx1以外其他Bx基因型低^[4-7]。目前关于iKIR和aKIR基因在移植后的免疫重建规律尚未见报道,而KIR2DL1、KIR3DL1是KIR-AA基因型中最为重要的iKIR基因,故本文我们将着重在非血缘allo-HSCT中,研究供者为KIR-AA基因型的情况下KIR2DL1、KIR3DL1移植后的免疫重建规律,为后期分析其他iKIR和aKIR各基因在移植后的免疫重建规律性提供实验基础。

病例与方法

1. 研究对象:选取我院2011年5月至2014年9

月间行非血缘allo-HSCT的患者共75例,男44例,女31例,中位年龄35(9~58)岁。其中急性髓系白血病30例,骨髓增生异常综合征12例,急性淋巴细胞白血病20例,慢性髓性白血病5例,重型再生障碍性贫血3例,T淋巴母细胞淋巴瘤3例,套细胞淋巴瘤白血病1例,粒细胞肉瘤1例。供者为无关健康者,共75名,男56名,女19名,中位年龄30(20~44)岁,均为KIR-AA型。

2. 标本收集:采集移植当天供者外周血标本及移植后不同时间点患者外周血标本。移植后收集标本的时间点包括:1、2、3、3~6、6~9、9~12个月,1个月指移植后0.5个月~<1.5个月,2个月指移植后1.5个月~<2.5个月,3个月指移植后2.5个月~<3.5个月,3~6个月指移植后3.5个月~<6.5个月,6~9个月指移植后6.5个月~<9.5个月,9~12个月指移植后9.5个月~<12.5个月。移植当天、1、2、3、3~6、6~9、9~12个月收集标本的样本量分别为51、67、64、46、36、15、12份,共291份标本。

3. 序列特异性引物聚合酶链反应(PCR-SSP) KIR基因分型:采用全自动核酸提取仪提取基因组DNA,参照KIR基因分型试剂盒(购于美国Invitrogen公司)说明书进行操作。PCR条件:预变性95℃ 5 min;变性95℃ 30 s,退火68℃ 30 s,延伸72℃ 90 s,共30个循环。

4. 流式细胞技术检测NK细胞KIR基因膜蛋白表达水平:取供者移植当天外周血干细胞采集物及患者移植后不同时间外周血标本进行细胞计数,每

管 10 μl。各管中加入 CD3-ECD、CD56-PC-cy7、CD158e-PE、CD158a-PC-Cy5.5 各 10 μl, 孵育、裂红、洗涤, 上流式细胞仪进行检测。首先对 FSC/SSC 设门圈出有核细胞群, 而后根据 NK 细胞表面标志, 圈出 CD3⁻CD56⁺ 细胞, 进而分析 1 × 10⁶ 个细胞中 CD158a⁺、CD158e⁺ 细胞占 CD3⁻CD56⁺ 细胞的百分比 (图 1)。

5. 实时荧光定量 PCR 检测 KIR 基因 mRNA 表达水平: 采用淋巴细胞分离液分离单个核细胞, 采用 TRIzol 试剂盒 (美国 Invitrogen 公司产品) 抽取 mRNA 样本, -80 °C 贮存。选取管家基因 ABL 为内参建立标准曲线, 参照文献 [8] 设计引物及探针, 引物及探针序列见表 1。TaqMan MGB 探针为美国 Applied Biosystems 公司产品, 以 TaqMan 通用体系, 按试剂盒说明书进行操作, 采用美国 ABI 公司 7500 实时定量 PCR 仪进行反应。KIR 基因 mRNA 表达水平 = KIR 目的基因拷贝数 / ABL 基因拷贝数 × 10 000。

6. 统计学处理: 采用 GraphPad Prism 5.0 软件绘制图像, 数据以中位数 (第一四分位数~第三四分位数) 进行描述。

结 果

一、NK 细胞上 KIR2DL1、KIR3DL1 膜蛋白表达水平

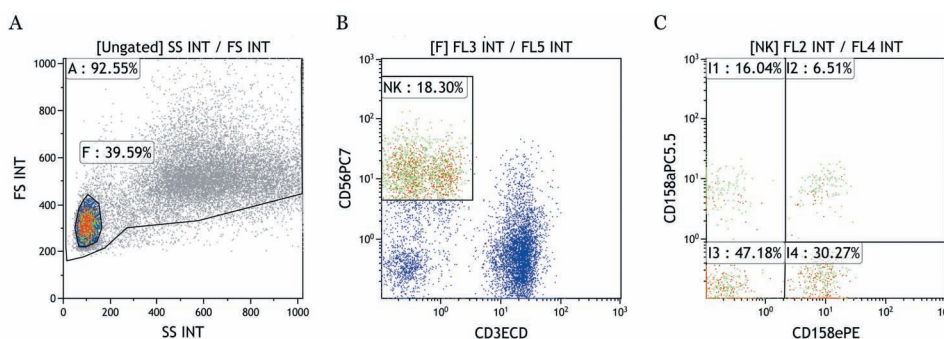
1. KIR2DL1 的表达水平: KIR2DL1 在 1 个月时

中位表达水平为 7.40% (5.25%~10.85%)、2 个月时为 12.00% (7.50%~16.10%)、3 个月时为 16.92% (9.35%~23.82%)、3~6 个月时为 17.64% (8.79%~34.20%)、均低于移植当天供者 KIR2DL1 中位表达水平 [21.60% (14.34%~30.81%)] (图 2A)。

2. KIR3DL1 的表达水平: KIR3DL1 在 1 个月时中位表达水平为 23.83% (17.68%~32.42%)、明显高于非血缘供者移植当天中位表达水平 [18.56% (11.7%~24.62%)], 且此时表达最高。2 个月时 KIR3DL1 中位表达水平为 22.57% (16.31%~28.14%)、3 个月时为 23.02% (17.55%~32.97%)、3~6 个月时为 21.60% (14.80%~27.21%)、均高于非血缘供者移植当天的中位表达水平 (图 2B)。

二、应用荧光定量 PCR 检测 KIR2DL1、KIR3DL1 的 mRNA 表达水平

1. KIR2DL1 mRNA 表达水平: 1 个月与 2 个月时 KIR2DL1 mRNA 中位表达水平分别为 332.17 (225.75~613.00)/10⁴ ABL 拷贝数及 438.31 (50.54~3 550.34)/10⁴ ABL 拷贝数, 与非血缘供者移植当天中位表达水平 [265.14 (178.94~625.76)/10⁴ ABL 拷贝数] 相比随时间逐渐升高; 3 个月时 KIR2DL1 中位表达水平为 723.25 (368.90~1 296.05)/10⁴ ABL 拷贝数, 与非血缘供者移植当天相比明显升高, 达最高水平。3~6 个月时 KIR2DL1 中位表达水平为 414.17 (208.57~985.76)/10⁴ ABL 拷贝数、6~9 个月时为 187.60 (142.64~538.79)/10⁴ ABL 拷贝数、9~12 个



A: FSC/SSC 设门圈出有核细胞群; B: CD3、CD56 设门圈出 NK 细胞; C: I1+I2 为 CD158a 阳性 NK 细胞、I2+I4 为 CD158e 阳性 NK 细胞

图 1 流式细胞术检测 NK 细胞 KIR 基因膜蛋白示意图

表 1 PCR 引物及探针序列

基因	正义引物序列 (5'→3')	反义引物序列 (5'→3')	Taqman MGB 探针序列 (5'→3')
ABL	GATACGAAGGGAGGGTGTACCA	CTCGGCCAGGGTGTGAA	TGCTTCTGATGGCAAGCTCTACGTCTCCT
KIR2DL1	GCAGCACCATGTCGCTCT	GTCACTGGGAGCTGACAC	ATGCTGACGAACAAGAG
KIR3DL1	AGAACAGCCAACAGCGAGG	ATCTGGGCTTAGCATTGGAAG	CCTACAGATACCATCTTGTACA

月时为234.67(57.56~278.81)/10⁴ ABL拷贝数,逐渐接近移植当天供者KIR2DL1水平(图3A)。

2. KIR3DL1在mRNA表达水平:1个月时KIR3DL1中位表达水平1 233.74(741.33~2 735.67)/10⁴ ABL拷贝数,与非血缘供者移植当天中位表达水平[572.29(334.35~925.22)/10⁴ ABL拷贝数]相比显著升高,且表达最高;2个月时KIR3DL1中位表达水平为1 140.42(551.81~2 153.05)/10⁴ ABL拷贝数,3个月时为876.73(407.93~1 870.61)/10⁴ ABL拷贝数,3~6个月时为1 057.07(477.93~2 195.50)/10⁴ ABL拷贝数,6~9个月时为739.02(423.66~1 519.76)/10⁴ ABL拷贝数,均高于非血缘供者移植当天中位表达水平;9~12个月时KIR3DL1中位表达水平为514.43(185.03~1 256.92)/10⁴ ABL拷贝数,趋于非血缘供者移植当天中位表达水平(图3B)。

三、KIR2DL1、KIR3DL1的免疫重建规律

1. 移植后动态检测各时间点受者表达供者KIR2DL1基因的表达水平:KIR2DL1的mRNA表达在移植后1个月已超过供者移植当天表达水平,在3个月时表达最高;而KIR2DL1的膜蛋白表达在移植后逐渐升高,超出供者水平,且在3个月时表达

最高。KIR2DL1的mRNA和膜蛋白表达的重建规律存在时间上的差异性,NK细胞表面的KIR2DL1基因在移植后3个月时实现了免疫重建。

2. 移植后动态检测各时间点受者表达供者KIR3DL1基因的表达水平:KIR3DL1不管是在膜蛋白还是mRNA水平均在移植后1个月超过供者并达到最高的表达水平,故NK细胞表面的KIR3DL1基因在移植后1个月时实现了免疫重建。

讨 论

KIR是NK细胞膜表面重要的受体,大多数KIR基因含有9个外显子,外显子1、2编码前导链,外显子3、4、5分别编码D0、D1、D2 Ig样结构域,外显子6、7编码跨膜区,外显子8、9编码胞内段。KIR分子主要由胞外区、跨膜区及胞内区3部分组成。根据其胞外区具有2个或3个Ig样结构域,KIR被分为KIR2D和KIR3D^[9];根据其胞内区长短,在KIR2D和KIR3D后加上L或S,长胞内区含有2个免疫酪氨酸抑制基序(immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif, ITIM)如:KIR2DL1、KIR3DL1,当与相应HLA配体结合时,ITIM中的酪氨酸发生磷酸化,主要激活酪氨酸磷酸酶1(SH2 domain-

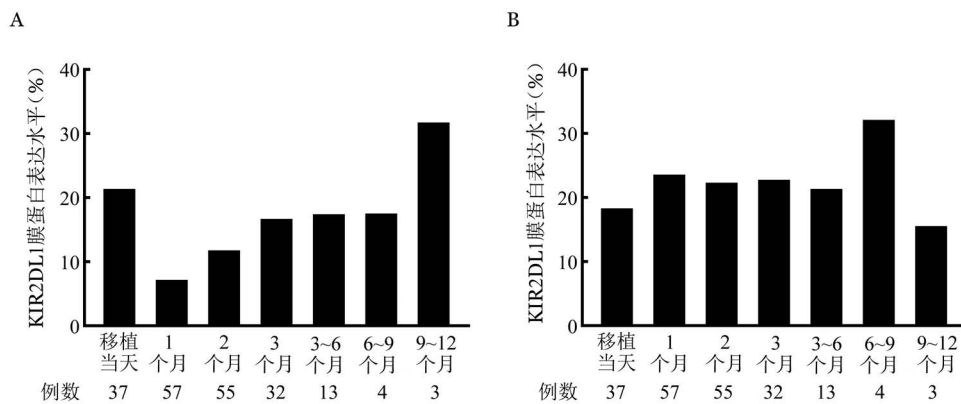


图2 非血缘异基因造血干细胞移植不同时间点NK细胞KIR2DL1(A)及KIR3DL1(B)膜蛋白的表达水平

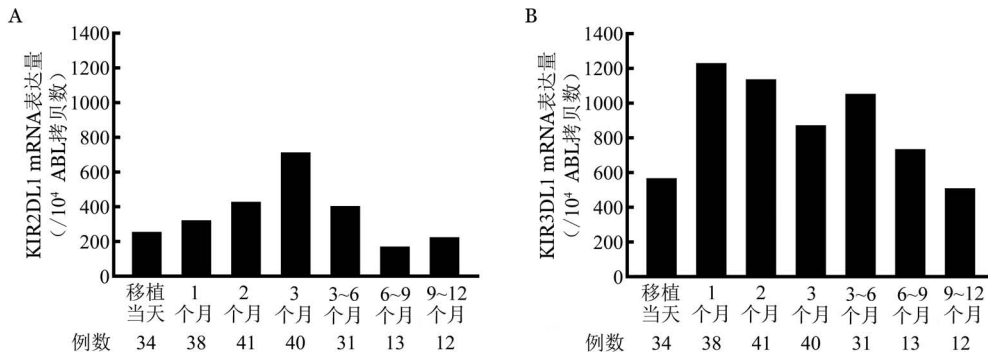


图3 非血缘异基因造血干细胞移植不同时间点KIR2DL1(A)及KIR3DL1(B)mRNA表达水平

bearing tyrosine phosphatase, SHP-1), 活化的 SHP-1 不仅使 ITAM 信号传导通路中酪氨酸激酶 ZAP-70 及 Syk 去磷酸化^[10], 同时可使一些接合蛋白 LAT、SLP-76 去磷酸化, 从而募集下游信号传导分子如: PI3K、PLC γ 、Grb2, 最终使 NK 细胞传递抑制性信号, 产生不杀伤靶细胞的作用^[11-13]。短胞内段无 ITIM 如 KIR2DS1、KIR3DS1, 仅在跨膜区含有一个带电荷的氨基酸残基, 当与相应配体结合时, 通过接合蛋白 DAP12 中的免疫酪氨酸激活基序 (immunoreceptor tyrosine-based activation motif, ITAM) 产生活化信号, 激活一系列活化通路中分子, 最终使 Erk2 和 Jnk1 激酶活化, 使 NK 细胞发挥杀伤作用^[12-14]。

本研究我们在供者均为 KIR-AA 基因型的非血缘 allo-HSCT 中同时检测了 iKIR 基因在 mRNA 和膜蛋白的表达水平, 结果显示 KIR3DL1 在移植 1 个月高表达、KIR2DL1 在移植后 3 个月时高表达且均实现了免疫重建达到供者的表达水平, 可以发现 KIR3DL1 和 KIR2DL1 基因免疫重建的规律性不同, 主要表现为免疫重建时间点上的差异。移植后受者 KIR 表达由供者基因型决定, 故 iKIR 在移植后某个时间点必然会恢复到移植前供者表达水平^[15], 且有研究表明移植后 NK 细胞的功能恢复及其表面受体的重建, 预示着疾病的缓解^[16]。现有研究报道 KIR2DL1 在移植后早期高表达增加急性移植物抗宿主病 (aGVHD) 的发生率, KIR3DL1 低表达增加疾病复发率^[3,15,17-19], 但也有研究认为 iKIR 移植后早期高表达降低 aGVHD 发生率, aGVHD 的发生导致免疫重建的延迟^[20], 文献报道 KIR2DL1 和 KIR3DL1 在移植后 aGVHD 的发生率、白血病复发率方面起作用^[16,21], 本研究也得出相似结论, 但两者存在不同的作用机制有待进一步研究。

本研究结果提示 KIR2DL1 基因在移植后其 mRNA 和膜蛋白水平的免疫重建规律存在时间上的差异性, 而 KIR3DL1 基因在移植后其 mRNA 和膜蛋白水平的免疫重建规律没有差异性。Dunphy 等^[22]研究表明 KIR2DL1 及 KIR3DL1 等位基因多态性影响其在膜蛋白水平的表达, 且其配体 HLA-C1 亦影响 KIR2DL1 的膜蛋白表达, 但未发现 HLA-Bw4 对 KIR3DL1 膜表达产生作用。这可能是非血缘供者 KIR2DL1 膜蛋白和 mRNA 表达差异的原因之一。本研究 KIR2DL1、KIR3DL1 移植后在膜蛋白水平上的免疫重建规律与 Giebel 等^[23] NK 细胞膜表面 iKIR 受体免疫重建规律的结论一致。虽然目前

还未见报道有关 iKIR 基因移植后在 mRNA 表达水平的免疫重建规律, 但本研究结果提示 KIR2DL1、KIR3DL1 基因在移植后 mRNA 和膜蛋白的表达水平、时间点存在的差异性, 为今后在临床选择最佳时间点定量检测 KIR2DL1、KIR3DL1 表达水平提供了实验依据。

目前研究 KIR 基因的膜蛋白和 mRNA 表达水平, 最主要的手段是运用流式细胞术及实时荧光定量 PCR 的实验方法^[8,24]。由于流式细胞术中应用的 CD158a 为 KIR2DL1/2DS1 共同识别单抗, CD158e 为 KIR3DL1/3DS1 共同识别单抗^[23], 在 KIR-Bx 基因型中检测到为共表达的 KIR2DL1/2DS1 或 KIR3DL1/3DS1 基因, 因而无法区分 iKIR 和 aKIR 基因的免疫重建规律。本研究我们构建的检测 KIR 基因的实验方法, 可为后期研究各种 iKIR 和 aKIR 基因在移植后的免疫重建规律性提供实验基础。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 张静, 王苗, 鲍晓晶, 等. KIR3DL1 基因在 92 例造血干细胞供者中的表达 [J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(12): 994-998. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.12.003.
- [4] 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.
- [5] Bao X, Wang M, Zhou H, et al. Donor Killer Immunoglobulin-Like Receptor Profile Bx1 Imparts a Negative Effect and Centromeric B-Specific Gene Motifs Render a Positive Effect on Standard-Risk Acute Myeloid Leukemia/Myelodysplastic Syndrome Patient Survival after Unrelated Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(2):232-239. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.09.007.
- [6] 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.
- [7] Wu X, Yao Y, Bao X, et al. KIR2DS4 and Its Variant KIR1D Are Associated with Acute Graft-versus-Host Disease, Cytomegalovirus, and Overall Survival after Sibling-Related HLA-

- Matched Transplantation in Patients with Donors with KIR Gene Haplotype A [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22 (2):220-225. DOI:10.1016/j.bbmt.2015.10.004
- [8] Cooley S, Xiao F, Pitt M, et al. A subpopulation of human peripheral blood NK cells that lacks inhibitory receptors for self-MHC is developmentally immature [J]. *Blood*, 2007, 110 (2): 578-586. DOI:10.1182/blood-2006-07-036228
- [9] Martin AM, Freitas EM, Witt CS, et al. The genomic organization and evolution of the natural killer immunoglobulin-like receptor (KIR) gene cluster [J]. *Immunogenetics*, 2000, 51 (4-5):268-280.
- [10] 葛淑静, 段连宁. 自然杀伤细胞活化性受体的研究进展 [J]. *国际免疫学杂志*, 2010, 33 (4):257-261. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4394.2010.04.003.
- [11] Bléry M, Olcese L, Vivier E. Early signaling via inhibitory and activating NK receptors [J]. *Hum Immunol*, 2000, 61 (1):51-64.
- [12] Lanier LL. NK cell recognition [J]. *Annu Rev Immunol*, 2005, 23:225-274. DOI:10.1146/annurev.immunol.23.021704.115526.
- [13] Moretta L, Montaldo E, Vacca P, et al. Human natural killer cells: origin, receptors, function, and clinical applications [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2014, 164 (4):253-264. DOI: 10.1159/000365632.
- [14] Lanier LL. Up on the tightrope: natural killer cell activation and inhibition [J]. *Nat Immunol*, 2008, 9(5):495-502. DOI:10.1038/ni1581.
- [15] Shilling HG, McQueen KL, Cheng NW, et al. Reconstitution of NK cell receptor repertoire following HLA-matched hematopoietic cell transplantation [J]. *Blood*, 2003, 101 (9):3730-3740. DOI:10.1182/blood-2002-08-2568.
- [16] Epling-Burnette PK, Bai F, Painter JS, et al. Reduced natural killer (NK) function associated with high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) and reduced expression of activating NK receptors [J]. *Blood*, 2007, 109 (11):4816-4824. DOI:10.1182/blood-2006-07-035519.
- [17] 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.
- [18] 王漩漩, 关涛, 王江涛, 等. 封闭CD158受体表位对供者自然杀伤细胞杀伤受者成熟树突细胞的研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37 (3): 248-250. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.03.016.
- [19] Morishima Y, Yabe T, Matsuo K, et al. Effects of HLA allele and killer immunoglobulin-like receptor ligand matching on clinical outcome in leukemia patients undergoing transplantation with T-cell-replete marrow from an unrelated donor [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2007, 13(3):315-328.
- [20] 赵翔宇, 黄晓军. 体外不去T细胞单倍体造血干细胞移植后NK细胞免疫球蛋白样受体重建的影响因素 [J]. *中华血液学杂志*, 2007, 28(2): 103-106.
- [21] 何军, 鲍晓晶, 孙爱宁, 等. KIR受配体模式在治疗急性淋巴细胞白血病中的研究 [J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2009, 29 (2): 160-164. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5101.2009.02.015.
- [22] Dunphy SE, Guinan KJ, Chorcora CN, et al. 2DL1, 2DL2 and 2DL3 all contribute to KIR phenotype variability on human NK cells [J]. *Genes Immun*, 2015, 16 (5):301-310. DOI:10.1038/gene.2015.15.
- [23] Giebel S, Dziaczkowska J, Czerw T, et al. Sequential recovery of NK cell receptor repertoire after allogeneic hematopoietic SCT [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45 (6):1022-1030. DOI:10.1038/bmt.2009.384.
- [24] 陈欧, 陈会会, 姜拥军, 等. 实时定量PCR检测KIR转录水平的方法构建 [J]. *中国实验诊断学*, 2015, 19(12): 2030-2033.

(收稿日期:2017-03-07)

(本文编辑:刘爽)

·读者·作者·编者·

本刊对医学名词及术语的一般要求

医学名词应使用全国科学技术名词审定委员会公布的名词。尚未通过审定的学科名词,可选用最新版《医学主题词表(MESH)》、《医学主题词注释字顺表》、《中医药主题词表》中的主题词。对于没有通用译名的名词术语,在文内第一次出现时应注明原词。中西药名以最新版《中华人民共和国药典》和《中国药品通用名称》(均由中国药典委员会编写)为准。英文药物名称则采用国际非专利药名。在题名及正文中,药名一般不得使用商品名,确需使用商品名时应先注明其通用名称。冠以外国人名名的体征、病名、试验、综合征等,人名可以用中译文,但人名后不加“氏”(单字名除外,例如福氏杆菌);也可以用外文,但人名后不加“'s”。

文中应尽量少用缩略语。已被公知公认的缩略语可以不加注释直接使用,例如:DNA、RNA、HBsAg、CT、MRI等。不常用的、尚未被公知公认的缩略语以及原词过长在文中多次出现者,若为中文可于文中第一次出现时写出全称,在圆括号内写出缩略语;若为外文可于文中第一次出现时写出中文全称,在圆括号内写出外文全称及其缩略语。不超过4个汉字的名词不宜使用缩略语,以免影响论文的可读性。

本刊编辑部