

## 造血干细胞移植后急性移植物抗宿主病的预测及诊断标志物研究进展

王紫薇 王健民

**Advances in prediction and diagnostic biomarkers on acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation** Wang Ziwei, Wang Jianmin

Corresponding author: Wang Jianmin, Institute of Hematology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China. Email: jmwang@medmail.com.cn

急性移植物抗宿主病(aGVHD)是异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后的主要并发症之一,通常发生于移植后100天内,其发生率为35%~64%,影响患者的生活质量和长期生存,也是非复发死亡(NRM)的主要原因。因此早期诊断并给予及时正确的治疗具有十分重要的意义。但到目前为止,aGVHD的诊断仍是以患者的临床症状结合实验室检查结果及有创性组织活检作为最终确诊的手段。其发病机制包括3个连续的阶段:①预处理阶段由于药物或全身照射引起宿主组织细胞损伤,释放大细胞因子如IL-2、TNF- $\alpha$ 等,并激活宿主的抗原提呈细胞(APC);②活化的宿主APC与大量细胞因子共同作用激活供者T淋巴细胞,使其活化、增殖、分化;③活化的供者T细胞和细胞因子共同作用于靶器官,导致组织器官损伤,出现aGVHD的临床症状<sup>[1-2]</sup>。

典型的aGVHD发生在移植后2~4周,表现为皮肤红斑和斑丘疹、持续性厌食和(或)腹泻、肝功能异常(胆红素、ALT、AST、ALP和GGT升高)。aGVHD根据皮肤、肝脏、消化道受累的严重程度分为I~IV度,其中I度通常不需要治疗,II~IV度需要迅速积极治疗。但是由于发病早期的表现缺乏特异性,如仅有轻微的皮肤瘙痒、皮疹、恶心、腹泻等,易与感染或药物不良反应相混淆,因此不易在发病早期明确诊断并给予及时治疗。目前对于aGVHD的治疗仍以免疫抑制为主,首选甲泼尼龙,但近半数患者治疗效果欠佳,并具有抑制移植物抗白血病效应、降低移植效能、增加感染机会等不良反应。因此寻找可以在发病初期诊断甚至发病前预测的无创生物学标志物,从而对移植后患者进行危险分层,并根据分层进行个体化预防和治疗是进一步提高移植后总生存(OS)率的关键。一种理想的生物学标志物应该具有无创、

检测方法简单易行且价格相对低廉、结果能标准化且具有较高的敏感性和特异性,可以早期预测aGVHD的发生及其严重程度,并能对治疗效果进行监测和评估等特点。近年来人们对可能的生物学标志物进行了大量探索性研究,我们就这些研究的概况和近年来取得的进展作一综述。

### 一、基因水平的标志物

许多研究发现与aGVHD相关的基因主要位于参与炎症反应或免疫调节蛋白的编码区。TNF是一种重要的炎症细胞因子,包括TNF $\alpha$ 和TNF $\beta$ 两个亚型,其编码基因分别为TNFA和TNFB。其中TNF $\alpha$ 与aGVHD的发生及严重程度相关已被许多研究所证实,而TNF $\alpha$ 的活性则受两个独立的受体TNFR I和TNFR II的调节。Xiao等<sup>[3]</sup>就TNFA、TNFB及TNFR II编码基因的多态性与aGVHD发生率之间的关系进行了研究,发现无论供者还是受者TNFA-857为C/C基因型时II~IV度aGVHD的发生率升高,当供者TNFB-252为G/G或G/A基因型时II~IV度aGVHD发生率远高于A/A基因型者(74.5%对46.9%, $P=0.005$ ),TNFR II-169 T/T基因型无论出现于供者还是受者中,aGVHD发生率均有升高趋势,但该结果差异无统计学意义,而TNFA-1031和TNFA-863的多态性则与aGVHD的发生无关。

NOD2基因的编码产物是一种细胞内受体,参与固有免疫应答,可以与细菌细胞壁成分结合,从而导致NF $\kappa$ B的活性增加。Holler和Elmaagacli等<sup>[4-6]</sup>研究发现,无论是供者或受者,一旦出现NOD2基因变异型即意味着aGVHD的发病风险增加。IFNG基因的多态性也与GVHD的发生有关,其中等位基因IFNG2相比于其他基因型能产生更多的IFN- $\gamma$ ,从而诱导宿主APC分泌更多吲哚胺2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase,IDO),产生更强的免疫耐受,降低aGVHD的发生<sup>[7]</sup>。

随着表观遗传学研究的进展,microRNA的作用越来越受到人们的重视,Xiao等<sup>[8]</sup>通过对196例患者移植后第2、第6周时血清中miRNA水平比较发现,同时检测患者血清中4种miRNA水平(miR-423、miR-199a-3p、miR-93\*、miR-377)平均可以在发病前16d预测aGVHD的发生,miRNA的水平还与aGVHD的严重程度呈正相关,4种miRNA水平均升高提示预后不良。该组miRNA水平的升高具有特异性,在肺移植和败血症患者中未见升高。4种miRNA联合检测对aGVHD预测的敏感性和特异性分别为92%和62%。

### 二、蛋白质水平的标志物

由于供者细胞输注后早期就会在受者体内引起细胞因

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.02.021

基金项目:国家自然科学基金(81090413、81270638)

作者单位:200433 上海,第二军医大学附属长海医院血液科,全军血液病研究所

通信作者:王健民,Email:jmwang@medmail.com.cn

子风暴,因此许多学者着眼于研究细胞因子及其受体与aGVHD预测诊断间的关系。在细胞因子预测aGVHD的研究中涉及最多的是可溶性IL-2受体(sIL-2R)。IL-2R是表达于活化的T细胞表面的一种蛋白质分子,sIL-2R是由IL-2R $\alpha$ 经蛋白酶水解形成的,它释放入血的量受其在细胞膜上表达量的限制,因此血清sIL-2R水平反映了参与免疫应答的T细胞多少,这也就解释了为何sIL-2R与GVHD的发生和严重程度相关。Miyamoto等<sup>[9]</sup>首先提出在移植后第3天sIL-2R升高可以预测aGVHD的发生。之后Grimm等<sup>[10]</sup>检测了21例异基因骨髓移植(BMT)患者sIL-2R水平,发现aGVHD患者在BMT后第3天sIL-2R水平开始上升,第14天达峰值,先于aGVHD症状出现,并与aGVHD的严重程度显著相关。居小萍等<sup>[11]</sup>也曾通过对22例移植患者血清sIL-2R水平的比较发现,I度aGVHD患者血清sIL-2R水平显著高于无aGVHD患者( $P < 0.05$ ),III~IV度高于I度aGVHD患者( $P < 0.01$ )和无aGVHD患者( $P < 0.01$ )。Kaida等<sup>[12]</sup>近期研究发现,对接受减低强度预处理的单倍型HSCT患者,在移植后第7天检测其血清中sIL-2R水平,高于 $810 \times 10^3$  U/L者重度(III~IV度)aGVHD的发生风险增加,该检测指标的阳性预测值和阴性预测值分别为43.2%和93.5%。从某种意义上说,其作为一种重度GVHD发生的排除性检测可能更有价值。虽然目前很多研究表明sIL-2R在aGVHD预测中具有重大应用价值,但是它并不是aGVHD的特异性标志物,在HSCT后的一些炎症状态如败血症、肝静脉血栓形成等情况下其水平也会升高,此外还有白血病或淋巴瘤疾病本身导致的sIL-2R水平升高也可能影响其对aGVHD的预测。虽然单独使用sIL-2R作为预测标志物的临床价值有限,但其是否可以作为aGVHD的治疗靶点还有待进一步研究。

铜蓝蛋白作为一种具有抗氧化作用的急性期反应蛋白,可能具有负反馈调节aGVHD发生过程中细胞因子风暴的作用,因此有学者研究了其对aGVHD的预测价值,通过对移植后患者血清铜蓝蛋白水平的连续监测发现,在aGVHD发病时其水平明显升高,而经过治疗得到缓解后又呈明显下降趋势。aGVHD患者在移植后不同时间点的血清铜蓝蛋白水平均高于非患者组。在移植后第7、14和21天时分别检测患者血中铜蓝蛋白水平,并选择670  $\mu$ g/ml作为界值,可以筛选出79.7%的患者,假阳性率为21.7%,通过绘制受试者工作特性曲线(ROC曲线)得到其曲线下面积(AUC值)为0.861<sup>[13]</sup>。C反应蛋白(CRP)是肝细胞产生的一种急性期蛋白,是人体固有免疫的组成部分,在几乎所有免疫反应中其水平均会升高,Sato等<sup>[14]</sup>通过对90例移植患者预处理开始前的血清CRP水平进行比较发现,以0.6 mg/dl为界值将患者分为高危组( $\geq 0.6$  mg/dl)和低危组( $< 0.6$  mg/dl),两组II~IV度aGVHD发生率差异无统计学意义,但是将患者按照预处理方案分成不同的亚组后比较发现,在接受减低强度预处理的患者中高CRP水平预示着III~IV度aGVHD发生风险增高(发生率高危组50%对低危组3.4%, $P < 0.001$ )。而Jordan等<sup>[15]</sup>研究表明预处理开始前(移植前第7天)和移植当天

CRP水平升高者( $> 10$  mg/L)OS率显著下降,移植相关死亡率升高,但与aGVHD的发生无明显相关性。

LIGHT/HVEM是在T细胞的活化及效应阶段具有重要作用的一对共刺激分子,在移植排斥和GVHD中均发挥重要作用。郑晓丽等<sup>[16]</sup>通过对26例allo-HSCT患者移植后15 d时LIGHT/HVEM的表达情况比较发现,发生aGVHD者LIGHT表达高于未发生aGVHD者,而HVEM的表达低于未发生者,而III~IV度aGVHD患者LIGHT表达明显高于I~II度患者。

无论是细胞因子还是急性期蛋白,其水平变化都不可能只在一种情况下出现,因此为临床鉴别诊断带来了困难,如移植后感染性腹泻和消化道GVHD的鉴别或药物性皮炎和皮肤GVHD的鉴别等。近年来,随着蛋白组学技术的发展,大样本高效能分析得以实现,从而发现很多并不参与aGVHD发病过程的标志物,它们是由损伤的终末器官所分泌的,因此多具有器官特异性,不仅能够用于aGVHD的预测还能用于某些常见临床症状的鉴别诊断,如Elafin、Reg3 $\alpha$ 和钙网蛋白等。Elafin是Trappin家族中的一种内源性低分子量丝氨酸蛋白酶抑制剂,具有多重生物学作用包括抗菌活性及参与固有免疫应答等,在机体对内毒素的免疫应答过程中Elafin可以帮助招募炎症细胞并增强其功能,同时帮助激活树突细胞,它还可以中和中性粒细胞释放的可导致组织过度损伤的蛋白酶,从而减少组织坏死。研究发现Elafin在正常皮肤组织中不表达,仅在发生炎症性皮肤病或皮肤肿瘤时才过度表达。密歇根大学Ferrara教授带领的课题组通过对492例移植患者血清Elafin水平的比较发现,出现皮肤GVHD的患者血浆Elafin水平是其他类型GVHD或无GVHD患者的两倍[(8 662 $\pm$ 793)pg/ml对(4 011 $\pm$ 245)pg/ml, $P < 0.001$ ]。之后他们又选取159例皮肤GVHD患者血清Elafin水平的中位数(6 000 pg/ml)作为界值,将患者均分为高Elafin组和低Elafin组,通过比较发现高Elafin患者1年的NRM是低Elafin组的2倍以上(28%对11%, $P = 0.06$ ),两组5年OS率分别为26%和48%( $P = 0.011$ )。因此总体来说Elafin不仅可以预测aGVHD的发生及鉴别皮肤GVHD和其他原因引起的皮疹,还可以作为预后判断指标<sup>[17]</sup>。同样,Reg3 $\alpha$ 也是一种器官特异性标志物,它是小肠潘氏细胞分泌的一种抗菌蛋白,通过黏附细菌肽聚糖对肠黏膜发挥屏障功能,此外它还可以对肠干细胞起保护作用,从而保障受损肠道黏膜得以再生。Ferrara课题组研究发现肠道GVHD患者血浆Reg3 $\alpha$ 水平是其他类型GVHD或无GVHD患者的2~4倍,根据Reg3 $\alpha$ 水平( $\geq 65$  ng/ml,  $< 65$  ng/ml)将患者分为两组,高Reg3 $\alpha$ 组更多地出现了严重肠道GVHD<sup>[18]</sup>。后来该课题组又通过对871例移植患者血清Reg3 $\alpha$ 水平的比较发现,肠道GVHD患者发病初期血清Reg3 $\alpha$ 的水平是非GVHD肠炎及仅有皮肤GVHD患者的3倍;而将有腹泻症状的患者按病因进行分类时,GVHD腹泻患者血清Reg3 $\alpha$ 水平是其他原因腹泻者的5倍;采用患者血清Reg3 $\alpha$ 浓度的中位数作为界值筛选GVHD引起的腹泻,其阳性预测值及阴性预测值分别

为95%和32%。最后该课题组还研究了Reg3 $\alpha$ 作为预后判断指标的价值,通过检测162例肠道GVHD患者血清Reg3 $\alpha$ 水平发现,治疗4周后无缓解者发病初期血清Reg3 $\alpha$ 水平是完全或部分缓解者的3倍;再根据162例肠道GVHD患者血清Reg3 $\alpha$ 水平的中位数将患者分为高危组(>151 ng/ml)和低危组( $\leq$ 151 ng/ml),比较发现高危组NRM是低危组的2倍。从而说明血清Reg3 $\alpha$ 水平作为肠道GVHD预测诊断指标的同时还可以用于判断治疗反应性及患者预后情况<sup>[19]</sup>。钙网蛋白是炎性细胞胞质中的主要蛋白,在一半以上的中性粒细胞中可见,属于S100蛋白家族,由两个亚单位组成,它在功能性胃肠疾病和消化道黏膜炎症诊断中的作用已被证实。Bastos等<sup>[20]</sup>收集了23例移植后患者出现腹泻症状后48 h内的粪便样本,测定其中钙网蛋白水平,发现肠道aGVHD患者粪便平均钙网蛋白水平远高于非GVHD腹泻者(504.83 mg/kg对123.25 mg/kg,  $P < 0.001$ )。Ⅲ~Ⅳ度肠道aGVHD患者平均粪钙网蛋白水平高于Ⅰ~Ⅱ度aGVHD者(602.13 mg/kg对250 mg/kg,  $P < 0.001$ )。粪钙网蛋白>250 mg/kg时,对肠道aGVHD诊断的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为83.3%、90.9%、83.3%和90.9%。Chiusolo等<sup>[21]</sup>也通过一项涉及59例移植患者的前瞻性研究发现,当粪钙网蛋白>160 mg/kg时,对肠道aGVHD的诊断敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为100%、81.8%、86%和100%,AUC值为0.942。然而也有学者认为粪钙网蛋白对肠道GVHD的诊断价值并不高,但是可以作为预测治疗结果的标志物,筛选出激素抵抗的患者<sup>[22]</sup>。August等<sup>[23]</sup>通过对24例移植儿童粪钙网蛋白水平分析发现,移植后10 d钙网蛋白<424 mg/kg的儿童aGVHD发生率为77.8%,而 $\geq$ 424 mg/kg发生率为0。作者分析其研究结果与前面三项研究背道而驰的原因可能是由于在供体细胞植入前钙网蛋白的缺乏使患者aGVHD的发生风险增加,但一旦植入并发生aGVHD则患者粪钙网蛋白水平就会急剧升高。

由于单一标志物对aGVHD的预测作用易受多种因素干扰,导致其应用具有一定局限性,因此有学者希望可以通过几种标志物的联合检测提高预测效能。2009年Ferrara课题组发现通过检测移植患者血清中IL-2R $\alpha$ 、TNFR1、IL-8和肝细胞生长因子(HGF)的水平来预测aGVHD的发生,其AUC值高达0.91,特异性达95%。之后他又根据患者血清中4种标志物的水平将患者分为GVHD高危组和低危组,比较发现两组的3.5年NRM和OS率差异均有统计学意义(36%对15%,  $P=0.001$ ; 33%对53%,  $P=0.006$ )。该研究结果表明IL-2R $\alpha$ 、TNFR1、IL-8和HGF联合检测不仅可以预测aGVHD的发生,还可以筛选出GVHD患者中的高危人群并预测其预后<sup>[24]</sup>。2010年他们又报道了单独使用Elafin预测皮肤GVHD时其AUC值仅为0.77,而同时联合Elafin、IL-2R $\alpha$ 、TNFR1、IL-8和HGF的检测对皮肤GVHD预测的AUC值可达0.84<sup>[17]</sup>。但是他们发现对于从腹泻患者中诊断GVHD时单独使用Reg3 $\alpha$ 和联合检测Reg3 $\alpha$ 、Elafin、IL-2R $\alpha$ 、

TNFR1、IL-8和HGF其AUC值差异无统计学意义(0.8对0.81)<sup>[18]</sup>。Levine等<sup>[25]</sup>通过对112例aGVHD患者的研究发现,在开始接受治疗的第0、14、28天联合检测患者血清中IL-2R $\alpha$ 、TNFR1、HGF、IL-8、Elafin和Reg3 $\alpha$ 水平从而得到一个计算值,并根据该数值将患者分为高危组和低危组,结果发现两组在治疗后第180天的病死率分别为56%和21% ( $P < 0.0001$ )。表明这6种标志物的联合检测可以用于预测aGVHD患者的预后。2004年Kaiser等<sup>[26]</sup>收集移植后患者尿液样本通过毛细管电泳-质谱联用的方法进行分析,发现16种肽链的联合检测可以有效识别出aGVHD患者。2007年他们改进了样本处理技术后,用同样的方法对63例移植后患者尿样分析并确定了31种与aGVHD预测特异性相关的肽链,其联合检测对Ⅱ度以上aGVHD的诊断敏感性和特异性分别为83.1%和75.6%<sup>[27]</sup>。2014年该研究组又从上述31种肽链中选出了17种进行联合检测并在423例移植后患者中进行验证,证实了在综合考虑受者移植前情况及移植方式等差异后17种肽链联合检测对Ⅱ~Ⅳ度aGVHD患者诊断的敏感性和特异性为82.4%和77.3%,且该检测方式还可以区别慢性GVHD和晚发性aGVHD,并不受慢性肾功能衰竭、自身免疫性疾病等因素的影响<sup>[28]</sup>。但遗憾的是该研究组目前还未能完成对这17种肽链的测序并分别分析其生物学功能。

### 三、细胞水平的标志物

参与aGVHD发病过程的细胞种类繁多,其中以T细胞为主,因此许多学者致力于研究不同亚型的T细胞数量对aGVHD的预测作用。恒定型自然杀伤性T细胞(iNKT)是T淋巴细胞中独特的亚群,表达恒定的TCR $\alpha$ 14与NK细胞的部分标识CD161(NK1.1)分子和NK细胞受体NKR P1C。有研究称移植后90 d内低iNKT/T比例(如<10<sup>-3</sup>)是一个与aGVHD发生相关的独立预测指标<sup>[29]</sup>。Chaidos等<sup>[30]</sup>通过对57例同胞全相合HSCT患者的研究也证实了CD4<sup>+</sup>iNKT细胞是aGVHD的一个保护性因素,可以根据受者输注的CD4<sup>+</sup>iNKT细胞数预测aGVHD的发病风险,移植植物中CD4<sup>+</sup>iNKT细胞数低于中位数的受者Ⅱ~Ⅳ度aGVHD发生率为71.4%,而高于中位数的受者发生率仅为24.2% ( $P=0.0008$ ),相对危险度为4.27。

调节性T细胞(Treg)在免疫调节、维持外周免疫耐受和防止自身免疫性疾病等方面具有十分重要的作用,是aGVHD的重要保护因素之一。有研究表明对于HLA不相合的非体外去除T细胞的allo-HSCT患者,移植后外周血Treg细胞比例可以有效预测aGVHD。发生aGVHD患者移植后第2周的Treg细胞比例明显低于未发生者<sup>[31]</sup>。此外更有进一步针对器官特异性的Treg细胞的研究发现,CLA<sup>+</sup>Treg细胞植入率高者皮肤GVHD发生率低, $\alpha$ 4 $\beta$ 7<sup>+</sup>Treg细胞植入率高者肠道GVHD发生率低,可以用CLA<sup>+</sup>Treg细胞或 $\alpha$ 4 $\beta$ 7<sup>+</sup>Treg细胞植入率预测aGVHD的发病风险<sup>[32]</sup>。

至于B细胞在aGVHD预测中的作用并未见太多研究,Michonneau等<sup>[33]</sup>曾通过研究发现移植植物中B细胞谱系特异

性的造血祖细胞(CD34<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>细胞)含量越高,aGVHD发生率越低,但是该发现并没有经过大规模临床试验验证。

#### 四、其他标志物

自2005年Sorrer发现了HSCT共患病指数(HCT-CI)后不少学者致力于研究该指数在aGVHD预测中的作用,Bacigalupo等<sup>[34]</sup>通过对2 985例HLA相合allo-HSCT患者的随访发现,随着HCT-CI评分的增大,Ⅱ~Ⅳ度aGVHD的发病风险增加(HCT-CI每增加1分发病风险增加1.03倍),而Ⅲ~Ⅳ度aGVHD发病风险增加更多(增加1.12倍)。当用HCT-CI预估Ⅲ~Ⅳ度aGVHD时,可将患者按得分分为低危组(0分)、中危组(1~4分)和高危组(≥5分),其发病风险分别为1、1.47和2.10<sup>[35]</sup>。近期Gotoh等<sup>[36]</sup>发现检测移植患者移植后30 d血CMV病毒载量,高于87拷贝数/ml者Ⅱ~Ⅳ度aGVHD发生率明显升高,诊断的敏感性和特异性分别为79%和93%。

#### 五、小结与展望

近年来关于aGVHD的研究取得了许多可喜的成果,不断有新的标志物被发现并进入临床试验,人们力求在临床症状出现前发现aGVHD高危人群并进行早期干预,或者尽可能在不进行组织活检的情况下对患者予以确诊,国内学者也就基因多态性、细胞因子及特定类型细胞在aGVHD预测中的价值做了大量工作并取得了一定的成果,但可惜的是我们仍缺乏多中心的大样本临床试验来证实这些生物学标志物的临床应用切实可行,在未来的研究工作中我们不仅要着眼于发现新的aGVHD预测诊断标志物,还要力求在国内人群中対目前已发现的标志物进行验证,以筛选出可切实服务于临床的无创性aGVHD预测诊断标志物。

#### 参考文献

- [1] Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, et al. Graft-versus-host disease [J]. *Lancet*, 2009, 373(9674): 1550-1561.
- [2] Socie G, Blazar BR. Acute graft-versus-host disease: from the bench to the bedside [J]. *Blood*, 2009, 114(20):4327-4336.
- [3] Xiao HW, Lai XY, Luo Y, et al. Relationship Between TNFA, TNFB and TNFR1I Gene Polymorphisms and Outcome after Unrelated Hematopoietic Cell Transplantation in Chinese Population [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2011, 46(3):400-407.
- [4] Holler E, Rogler G, Herfarth H, et al. Both donor and recipient NOD2/CARD15 mutations associate with transplant-related mortality and GVHD following allogeneic stem cell transplantation [J]. *Blood*, 2004, 104(3): 889-894.
- [5] Elmaagacli AH, Koldehoff M, Hindahl H, et al. Mutations in innate immune system NOD2/CARD 15 and TLR- 4 (Thr399Ile) genes influence the risk for severe acute graft-versus-host disease in patients who underwent an allogeneic transplantation [J]. *Transplantation*, 2006, 81(2): 247-254.
- [6] Holler E, Rogler G, Brenmoehl J, et al. The role of genetic variants of NOD2/CARD15, a receptor of the innate immune system, in GvHD and complications following related and unrelated donor haematopoietic stem cell transplantation [J]. *Int J Immunogenet*, 2008, 35(4-5): 381-384.
- [7] Mlynarczewska A, Wysoczanska B, Karabon L, et al. Lack of IFN-gamma 2/2 homozygous genotype independently of recipient age and intensity of conditioning regimen influences the risk of aGVHD manifestation after HLA-matched sibling haematopoietic stem cell transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2004, 34(4): 339-344.
- [8] Xiao B, Wang Y, Li W, et al. Plasma microRNA signature as a noninvasive biomarker for acute graft-versus-host disease [J]. *Blood*, 2013, 122(19): 3365-3375.
- [9] Miyamoto T, Akashi K, Hayashi S, et al. Serum concentration of the soluble interleukin-2 receptor for monitoring acute graft-versus-host disease [J]. *Bone Marrow Transplant*, 1996, 17(2): 185-190.
- [10] Grimm J, Zeller W, Zander AR. Soluble interleukin-2 receptor serum levels after allogeneic bone marrow transplantation as a marker for GVHD [J]. *Bone Marrow Transplant*, 1998, 21(1): 29-32.
- [11] 居小萍,王健民,章卫平,等.可溶性白细胞介素2受体、CD25+细胞与急性移植抗宿主病关系的研究 [J]. *中华内科杂志*, 2001, 40(4):222-225.
- [12] Kaida K, Ikegame K, Ikemoto J, et al. Soluble interleukin-2 receptor level on day 7 as a predictor of graft-versus-host disease after HLA-haploidentical stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning [J]. *Int J Hematol*, 2014, 99(4): 463-470.
- [13] Lyu M, Ye HG, Zhao XS, et al. Ceruloplasmin is a potential biomarker for aGVHD following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *PLoS ONE*, 2013, 8(3): e58735.
- [14] Sato M, Nakasone H, Oshima K, et al. Prediction of transplant-related complications by C-reactive protein levels before hematopoietic SCT [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48(5): 698-702.
- [15] Jordan KK, Christensen IJ, Heilmann C, et al. Pretransplant C-reactive protein as a prognostic marker in allogeneic stem cell transplantation [J]. *Scand J Immunol*, 2014, 79(3): 206-213.
- [16] 郑晓丽,章卫平,杨建民,等.异基因造血干细胞移植后共刺激分子LIGHT/HVEM的表达与GVHD的关系 [J]. *中华器官移植杂志*, 2010, 31(2): 89-92.
- [17] Paczesny S, Braun TM, Levine JE, et al. Elafin is a biomarker of graft-versus-host disease of the skin [J]. *Sci Transl Med*, 2010, 2(13): 50-57.
- [18] Harris AC, Ferrara JL, Levine JE, et al. Reg3a is a biomarker of graft versus host disease of the gastrointestinal tract [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17(Suppl 2): S163-S164.
- [19] Ferrara JL, Harris AC, Greenson JK, et al. Regenerating islet-derived 3-alpha is a biomarker of gastrointestinal graft-versus-host disease [J]. *Blood*, 2011, 118(25): 6702-6708.
- [20] Bastos Oreiro M, Castilla-Llorente C, de la Guia AL, et al. Fecal calprotectin in allogeneic stem cell transplantation for the diagnosis of acute intestinal graft versus host disease [J]. *Bone*

- Marrow Transplant, 2012, 47(9): 1241-1242.
- [21] Chiusolo P, Metafuni E, Giammarco S, et al. Role of fecal calprotectin as biomarker of gastrointestinal GVHD after allogeneic stem cell transplantation [J]. Blood, 2012, 120(22): 4443-4444.
- [22] Rodriguez-Otero P, Porcher R, Peffault de Latour R, et al. Fecal calprotectin and alpha-1 antitrypsin predict severity and response to corticosteroids in gastrointestinal graft-versus-host disease [J]. Blood, 2012, 119(24):5909-5917.
- [23] August KJ, Chiang KY, Qayed M, et al. Relative Defects in Mucosal Immunity Predict Acute Graft-Versus-Host Disease [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2014, 20(7): 1056-1059.
- [24] Paczesny S, Krijanovski OI, Braun TM, et al. A biomarker panel for acute-graft-versus-host disease [J]. Blood, 2009, 113(2): 273-278.
- [25] Levine JE, Logan BR, Wu J, et al. Acute graft-versus-host disease biomarkers measured during therapy can predict treatment outcomes: a Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network study [J]. Blood, 2012, 119(16):3854-3860.
- [26] Kaiser T, Kamal H, Rank A, et al. Proteomics applied to the clinical follow-up of patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Blood, 2004, 104(2): 340-349.
- [27] Weissinger EM, Schiffer E, Hertenstein B, et al. Proteomic patterns predict acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Blood, 2007, 109(12): 5511-5519.
- [28] Weissinger EM, Metzger J, Dobbelstein C, et al. Proteomic peptide profiling for preemptive diagnosis of acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation [J]. Leukemia, 2014, 28(4): 842-852.
- [29] Rubio MT, Moreira-Teixeira L, Bachy E, et al. Early posttransplantation donor-derived invariant natural killer T-cell recovery predicts the occurrence of acute graft-versus-host disease and overall survival [J]. Blood, 2012, 120(10): 2144-2154.
- [30] Chaidos A, Patterson S, Szydlo R, et al. Graft invariant natural killer T-cell dose predicts risk of acute graft-versus-host disease in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Blood, 2012, 119(21): 5030-5036.
- [31] Fujioka T, Tamaki H, Ikegame K, et al. Frequency of CD4<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> regulatory T cells at early stages after HLA-mismatched allogeneic hematopoietic SCT predicts the incidence of acute GVHD [J]. Bone Marrow Transplant, 2013, 48(6): 859-864.
- [32] Engelhardt BG, Sengsayadeth SM, Jagasia M, et al. Tissue-specific regulatory T cells: biomarker for acute graft-vs-host disease and survival [J]. Exp Hematol, 2012, 40(12): 974-982.
- [33] Michonneau D, Peffault de Latour R, Porcher R, et al. Influence of bone marrow graft B lymphocyte subsets on outcome after HLA-identical sibling transplants [J]. Br J Haematol, 2009, 145(1):107-114.
- [34] Bacigalupo A, Oneto R, Bruno B, et al. Early predictors of transplant-related mortality (TRM) after allogeneic bone marrow transplants (BMT): blood urea nitrogen (BUN) and bilirubin [J]. Bone Marrow Transplant, 1999, 24(6):653-659.
- [35] Sorror ML, Martin PJ, Storb RF, et al. Pre-transplant comorbidities predict severity of acute graft-versus-host disease and subsequent mortality [J]. Blood, 2014, 124(2):287-295.
- [36] Gotoh M, Yoshizawa S, Katagiri S, et al. Human herpesvirus 6 reactivation on the 30th day after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation can predict grade 2 - 4 acute graft-versus-host disease [J]. Transpl Infect Dis, 2014, 16(3): 440-449.

(收稿日期:2014-07-17)

(本文编辑:董文革)

## 本刊入围“百种中国杰出学术期刊”

根据中国科学技术信息研究所2013年度中国科技论文与引文数据库(CSTPCD)统计及中国精品科技期刊遴选指标体系综合评价结果,本刊荣获2013年“百种中国杰出学术期刊”和“第3届中国精品科技期刊和国际化精品科技期刊”,即“中国精品科技期刊顶尖学术论文(F5000)”。

据《中国科技期刊引证报告》(2014年版)显示,本刊综合评价总分位居本学科第一位,核心总被引频次为1510,核心影响因子0.837,较2012年度明显增长。

中国科学技术信息研究所每年公布中国科技论文与引文数据库收录的中国科技论文统计源期刊的20余个科学计量指标,在此基础上,评选百种中国杰出学术期刊。评审过程公开、透明,评审结果公正、客观,入围期刊代表中国科技期刊的最高水平。

本刊编辑部