

慢性移植物抗宿主病患者血清特异性生物标志物的临床研究

陈婷 李小平 张诚 孔佩艳 高强国 唐伦 王瑞 杨世杰 高蕾 刘耀 高力
冯一梅 饶军 彭贤贵 张曦

陆军军医大学新桥医院血液病医学中心, 创伤、烧伤与复合伤研究国家重点实验室, 全军血液病中心, 重庆市医学重点学科, 重庆 400037

通信作者: 张曦, Email: zhangxxi@sina.com

【摘要】 目的 研究异基因造血干细胞移植后患者血清生物标志物表达水平对慢性移植物抗宿主病(cGVHD)早期诊断的价值。方法 采用液相悬浮芯片法检测接受异基因造血干细胞移植后发生和未发生cGVHD患者5种血清蛋白标志物(IL-1b、IL-16、CXCL9、CCL19、CCL17)表达水平。结果 相较于未发生cGVHD的对照组,cGVHD患者血清中CXCL9、CCL17表达水平显著升高($P < 0.05$),其中CCL17与cGVHD的疾病严重程度相关($P < 0.001$);CXCL9在皮肤损害的cGVHD患者血清中显著升高($P < 0.01$),CCL17在肝脏为靶器官的cGVHD患者中表达水平显著升高($P < 0.01$)。结论 CXCL9联合CCL17可作为cGVHD的血清生物标志物,对辅助cGVHD诊断和评估严重程度有一定参考价值。

【关键词】 异基因造血干细胞移植; 慢性移植物抗宿主病; 血清生物标志物

基金项目: 国家重点研究计划“干细胞及转化研究”重点专项(2017YFA0105502); 国家自然科学基金(81400081); 解放军总后勤部卫生部科研基金(AWS14C014)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.11.012

The clinical observation of serum specific biomarkers in patients with chronic graft-versus-host disease

Chen Ting, Li Xiaoping, Zhang Cheng, Kong Peiyan, Gao Qiangguo, Tang Lun, Wang Rui, Yang Shijie, Gao Lei, Liu Yao, Gao Li, Feng Yimei, Rao Jun, Peng Xiangui, Zhang Xi

Medical Center of Hematology, Xinqiao Hospital of Army Medical University, State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Chongqing 400037, China

Corresponding author: Zhang Xi, Email: zhangxxi@sina.com

【Abstract】 Objective Chronic graft-versus-host disease (cGVHD) is a major long-term complication after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). It is important to study the changes of serum biomarkers expression in patients for early diagnosis and treatment. **Methods** The expression levels of five serum protein markers (IL-1b, IL-16, CXCL9, CCL19, CCL17) in patients with or without cGVHD after allo-HSCT were detected by liquid suspension microarray. **Results** Compared with the control group without cGVHD, the expression levels of CXCL9 and CCL17 in serum of patients with cGVHD were significantly increased ($P < 0.05$). CCL17 was correlated with the severity of cGVHD ($P < 0.001$). CXCL9 was significantly increased in the serum of patients with skin lesion ($P < 0.01$), and CCL17 was significantly expressed in cGVHD patients with liver as the target organ ($P < 0.01$). **Conclusion** The combination of CXCL9 and CCL17 can be used as serum biomarkers of cGVHD, which has certain reference value in assisting the diagnosis and evaluation of cGVHD severity.

【Key words】 Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Chronic graft versus host disease; Serum biomarkers

Found programs: National Key Research Program "Stem Cell and Transformation Research" (2017YFA0105502); National Natural Science Foundation of China (81400081); Research Fund of the Ministry of health of the General Logistics Department of the PLA (AWS14C014)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.11.012

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是根治血液系统疾病的最佳手段之一,移植物抗宿主病(GVHD)、重症感染和复发是决定移植成败的主要并发症^[1]。慢性移植物抗宿主病(cGVHD)是移植100 d后发生的远期并发症。cGVHD是一种具有类似于自身免疫和其他免疫障碍临床表现的综合征,包括硬皮病、干燥综合征、原发性胆汁性肝硬化、闭塞性细支气管炎、免疫相关细胞减少、慢性免疫缺陷等,是严重影响allo-HSCT患者生存质量和长期生存的关键因素之一^[2-3]。

cGVHD的病理生理包括炎症、细胞免疫、体液免疫和纤维化,血清生物学标志物筛查是一种简便的早期诊断的重要手段,在炎症、细胞免疫及体液免疫中有重要意义,有利于进一步了解GVHD的发病机制,促进GVHD治疗手段的研发。以往研究显示,基质金属蛋白酶3(MMP3)与闭塞性细支气管炎相关^[4]。CCL15(小鼠CCL9的人类同系物)在cGVHD患者的血浆中表达明显增高,与移植后非复发死亡相关^[5],但其特异性和灵敏度尚不能满足临床需求,多为单一的特异性标志物,受干扰影响大,因此寻找新的血清生物学标志物具有重要的临床价值。本研究通过联合检测多个血清蛋白标志物表达,筛选可能对cGVHD辅助诊疗有价值的血清生物学标志物组合。

病例与方法

1. 病例:本研究纳入2014年11月至2019年1月在陆军军医大学新桥医院血液科接受allo-HSCT的90例患者,其中30例发生cGVHD(cGVHD组),60例未发生cGVHD(对照组)。cGVHD组纳入标准:临床或活检证实为cGVHD,无慢性/活动性感染,无基础疾病进展复发。对照组纳入标准:移植100 d后基础疾病稳定、无慢性/活动性感染。cGVHD组和对照组患者按基本特征进行分组(表1),并按2014年美国NIH慢性GVHD的全局评分法^[6]分为轻、中、重度。

2. cGVHD相关血清蛋白标志物IL-1b、IL-16、CXCL9、CCL19、CCL17检测:cGVHD组患者于cGVHD发生时且未进行干预时、cGVHD发病高峰时(按2014年美国NIH诊断cGVHD全局评分最高时)及治疗后cGVHD下降一个危险程度时采集外周血标本,对照组于+100 d至移植后2年每8周采集1次血清标本。应用德国美天旎公司5种血清蛋白标志物试剂盒,采用美国BIO-RAD公司的Bio-Plex

液相悬浮芯片技术进行IL-1b、IL-16、CXCL9、CCL19、CCL17检测。

3. 统计学处理:采用SPSS17.0软件进行数据分析,经正态分布检验后,两组之间采用 t 检验,三组之间采用ANOVA方法进行分析,组间两两比较采用LSD法多重检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. cGVHD组与对照组血清蛋白标志物表达水

表1 90例接受异基因造血干细胞移植患者的一般资料和移植特征

指标	慢性GVHD组 (30例)	对照组 (60例)
患者年龄[岁, M (范围)]	31(4~60)	33(15~56)
患者性别[例(%)]		
女	10(33.0)	22(36.7)
男	20(67.0)	38(63.3)
供者年龄[岁, M (范围)]	35(14~61)	37(16~58)
原发病[例(%)]		
AML	12(40.0)	26(43.3)
ALL	8(27.0)	20(33.3)
SAA	2(7.0)	6(10.0)
MDS	3(10.0)	5(8.3)
地中海贫血	1(3.0)	0(0)
淋巴瘤	1(3.3)	1(1.7)
CML	2(6.7)	2(3.3)
PNH	1(3.3)	0(0)
移植方式		
同胞全相合	17(56.7)	38(63.3)
其他	13(43.3)	22(36.7)
造血干细胞来源[例(%)]		
外周血	17(56.7)	36(60.0)
外周血+骨髓	13(43.3)	24(40.0)
预处理方案[例(%)]		
清髓	20(66.7)	28(46.7)
减低剂量	10(33.3)	32(53.3)
预处理方案含ATG[例(%)]		
是	22(73.3)	35(58.3)
否	8(26.7)	25(41.7)
GVHD预防方案[例(%)]		
环孢素A+霉酚酸酯+甲氨蝶呤	17(56.7)	38(63.3)
他克莫司+霉酚酸酯+甲氨蝶呤	13(43.3)	22(36.7)
慢性GVHD分度[例(%)]		
轻度	8(26.7)	0(0)
中度	8(26.7)	0(0)
重度	14(46.7)	0(0)

注:AML:急性髓系白血病;ALL:急性淋巴细胞白血病;SAA:重型再生障碍性贫血;MDS:骨髓增生异常综合征;CML:慢性髓系白血病;PNH:阵发性睡眠性血红蛋白尿症;ATG:抗胸腺细胞球蛋白

平:cGVHD组患者血清CXCL9、CCL17表达水平高于对照组($P < 0.05$),两组IL-1b、IL-16、CCL19表达差异无统计学意义(表2)。

2. 不同严重程度cGVHD患者血清蛋白标志物水平: 30例cGVHD患者中,轻、中、重度cGVHD分别为8、8、14例。与轻、中度cGVHD比较,CCL17在重度cGVHD患者的血清中表达水平显著增高($P < 0.001$)(表3),可作为预测cGVHD严重程度的特异性血清标志物。

3. 不同靶器官cGVHD患者血清蛋白标志物水平:将cGVHD患者的血清样本按2014版NIH共识,将靶器官分为皮肤、口腔、眼睛、胃肠道、肝脏、肺、关节和筋膜、生殖道。其中眼及生殖器官由专科医生评估。仅有皮肤受损的cGVHD患者15例(皮肤cGVHD组)、其他靶器官受损患者15例(非皮肤cGVHD组)、对照组(60例)CXCL9表达水平分别为(11 722±2 688)、(3 550±554)、(4 356±806)ng/L($P < 0.01$)。肝脏cGVHD组(10例)、非肝脏cGVHD组(20例)、对照组(60例)CCL17水平分别为(361±86)、(166±29)、(156±10)ng/L($P < 0.01$)。以上结果提示: CXCL9可作为皮肤cGVHD患者的特异性血清生物学标志物, CCL17可作为肝脏cGVHD患者的特异性血清生物学标志物。

讨 论

cGVHD是allo-HSCT后的严重并发症,发生率为30%~70%,是allo-HSCT患者远期非复发死亡的重要原因之一^[7]。其中重度cGVHD严重影响患者的生存质量,所以早期诊断和治疗对于cGVHD的缓解十分重要。目前临床上尚无统一的预判标准。我们进行该研究的目的是希望找到一项灵敏

快速无创,且对临床诊疗cGVHD有价值的血清特异性标志物。液相悬浮芯片技术是一类新型的生物芯片技术平台,其原理是在不同荧光编码的微球上进行抗原-抗体、酶-底物、配体-受体的结合反应及核酸杂交反应,通过红、绿两束激光分别检测微球编码和报告荧光来达到定性及定量的目的。不同反应孔里不同检测可同时混合进行。所以相较于酶联免疫吸附法(Elisa法)、蛋白芯片法等技术,液相悬浮芯片法操作基本达到自动化,具有高通量、高灵敏、速度快、重复性高的优点。

本研究筛选的5种血清蛋白标志物是通过检索国内外新近的文献确定的。白细胞介素家族是由多种细胞产生并作用于多种细胞的一类细胞因子,在免疫细胞的成熟、活化、增殖和调节等过程中发挥重要作用。趋化因子是一类小分子细胞因子家族蛋白,与细胞表面的相应受体通过G蛋白偶联的方式进行结合而发挥作用^[8]。趋化因子可以直接介导细胞的迁移,还可以诱导和趋化T细胞、B细胞分别进入各自的特定微环境内,具有定向趋向作用,是免疫系统的重要信使分子和组织者^[9]。目前的报道多是单一的血清蛋白标志物来预测和诊断cGVHD的可能发生,特异性低,重复性差,本研究的目的是想找到临床适用的标志物组合,通过联合检测上述血清蛋白标志物,提高特异性,期望能找到针对cGVHD的特异性生物学标志物,并提示各种血清蛋白标志物在cGVHD发生发展过程中所起的作用。

在本研究中,我们发现cGVHD患者血清CXCL9、CCL17表达水平显著增高,CCL17同时在重度cGVHD的患者血清中表达水平增高。CXCL9在皮肤为靶器官的cGVHD患者中表达水平增高,

表2 cGVHD组和对照组患者血清蛋白标志物表达水平(ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-1b	IL-16	CXCL9	CCL19	CCL17
cGVHD组	30	52.11±14.20	933.3±171.9	12 765±2 026	193.6±28.2	333.2±47.4
对照组	60	31.36±2.94	327.3±41.0	4 769±389	149.6±26.1	159.3±19.0
P值		0.067	0.088	0.003	0.420	0.018

注:cGVHD:慢性移植物抗宿主病

表3 轻度、中度、重度cGVHD患者血清蛋白标志物表达水平(ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-1b	IL-16	CXCL9	CCL19	CCL17
轻度cGVHD组	8	2.69±0.64	299±144	39 315±938	264.9±49.9	180.7±134.5
中度cGVHD组	8	12.39±9.27	1 257±806	2 986±399	144.7±22.6	207.8±250.3
重度cGVHD组	14	19.83±15.37	1 726±643	10 720±2 367	208.4±55.5	575.2±418.0 ^{ab}

注:与轻度cGVHD组比较,^a $P < 0.001$;与中度cGVHD组比较,^b $P < 0.001$

而 CCL17 在肝脏为靶器官表现的 cGVHD 患者中表达水平增高,所以推测 CXCL9、CCL17 两种血清蛋白标志物联合可以作为诊断 cGVHD 及预见 cGVHD 严重程度的特异性血清标志物可能。其中 CXCL9 的表达水平增高表明皮肤为靶器官的 cGVHD 的可能性大。CCL17 的表达水平增高提示肝脏重度 cGVHD 发生的可能性较大,可在临床应用中供临床医师鉴别诊断、处置或及时更换二线治疗作为一种参考。

cGVHD 的发生机制复杂,目前认为与移植后胸腺损伤、体内细胞因子失调、T 细胞比例失衡、B 细胞合成针对受者自身抗体损害等可能相关,最终导致靶器官的损害^[10]。T 细胞导致 cGVHD 发生的机制中主要是指 Th1/Th2、Th1/Th17 比例失衡^[11],以及 Treg 细胞数量减少有关。有实验发现在没有发生和轻度的 cGVHD 患者中 Treg 细胞数量增多,相反的中重度 cGVHD 患者中 Treg 数量减少^[12]。Treg 细胞具有直接抑制分泌免疫抑制因子、减少效应 T 细胞等重要功能,从而达到维持免疫稳态的结果,所以 Treg 细胞的失调被认为与 cGVHD 发生发展相关^[13]。还有研究发现 cGVHD 患者中能检测到抗自身或异体的抗体,以及在 cGVHD 患者中发现免疫复合物的存在,都提示 B 细胞也参与了 cGVHD 的病理过程^[14]。本研究发现的两个比较有临床价值的血清蛋白标志物 CXCL9、CCL17 都属于趋化因子家族。趋化因子与趋化因子受体结合,在生理、病理条件下都发挥着重要的功能和作用^[15]。

CXCR3 (趋化因子受体 3) 是目前已知的 CXCL9 的唯一受体,有研究发现在人与小鼠的自身免疫性相关疾病中, CXCL9 与 CXCR3 两者相结合后,可促进淋巴细胞向炎症组织迁移^[16],从而导致免疫疾病的发生发展。Croudace 等^[17]研究发现皮肤 cGVHD 患者血清 CXCL9-CXCR3 浓度增高。在小鼠硬皮病 GVHD 模型中,也发现了 CXCL9 高表达^[18],与本研究结果一致。有研究发现 CXCR3 在 Th1 细胞上高表达,是进入炎症组织的关键因素^[19],所以 CXCL9 表达增高后,与 CXCR3 的结合可导致 cGVHD 的发生。Th1/Th17 比例失衡也是目前认为 cGVHD 发生的机制之一,在小鼠的狼疮性肾炎模型,类似于人类的系统性红斑狼疮模型中发现, CXCR3 表达阴性的小鼠, Th1 和 Th17 细胞数量均减少,导致募集的 T 细胞减少,从而可以改善肾炎的发展,减少肾小球组织的损害。表明我们可以通过阻断 CXCR3 与 CXCL9 结合来延缓 cGVHD 的进

展,是一个潜在的治疗靶点。

CCL17 又称胸腺活化调节趋化因子 (Thymus and activation-regulated chemokine, TARC), 也是趋化因子家族成员之一,在胸腺中持续表达,在皮肤、腺体的上皮细胞中表达,可被分泌到细胞外^[20],然后主要通过趋化因子受体 4 (CCR4) 结合发挥生物学效应。cGVHD 的发病机制与胸腺损伤后的 T 细胞阴性选择有关。cGVHD 患者胸腺损伤后, CCL17 表达增高,可诱导记忆性 T 细胞的产生,使淋巴细胞向炎症部位迁移^[21],导致 cGVHD 的发生。还有研究发现 CCL17 能特异性趋化 Th2 细胞向炎症部位迁移,活化的 Th2 细胞又可以抑制 Th1 细胞的活化,从而发挥免疫调节作用,加速 cGVHD 的发展。另外的研究中还发现,在 GVHD 与没有 GVHD 的患者中, CCL17 的 mRNA 上调,然后通过间充质干细胞 (MSC) 治疗 GVHD 好转后, CCL17 的 mRNA 表达降低^[22],表明 CCL17 与 cGVHD 的发生发展相关。Kusumoto 等^[23]研究发现 CCR4 及其配体 (CCL17) 在各种皮肤的免疫疾病中,对记忆 T 细胞的募集起重要的作用,从而使 CCL17 在皮肤 cGVHD 中表达水平有差异。本研究不仅发现 CCL17 在 cGVHD 的患者血清中表达显著增高,而且在重度 cGVHD 患者中表达存在显著差异,进一步证实 CCL17 可作为 cGVHD 的特异性生物标志物,有助于判断疾病的严重程度及预后。下一步可通过研究 CCL17-CCR4 结合的作用机制,为临床上预防及治疗 cGVHD 提供新的策略。但是目前的研究结果显示, CCL17 在皮肤 cGVHD 的患者中表达水平增高,我们的研究结果是在肝脏 cGVHD 表达有差异,可能是因为 CCL17 在腺体中的表达相关,后期可进一步深入研究。

在临床中,单个血清蛋白标志物检测价值有限,用血清蛋白标志物组合进行综合判断可能更有价值。我们发现 CXCL9、CCL17 在 cGVHD 发生发展、严重程度和不同靶器官表达相关,有一定的特异性,可以组成一个简易的检测组合用于辅助 cGVHD 的诊断,以及预测重度 GVHD 的发生,以便进行早期干预。下一步将开展多中心临床研究,扩大标本量继续进行临床验证。

参考文献

- [1] Shouval R, Bonifazi F, Fein J, et al. Validation of the acute leukemia- EBMT score for prediction of mortality following allogeneic stem cell transplantation in a multi-center GITMO cohort[J]. Am J Hematol, 2017, 92(5): 429-434. DOI: 10.1002/

- ajh.24677.
- [2] Lee SJ, Vogelsang G, Flowers ME. Chronic graft-versus-host disease [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2003, 9 (4): 215-233. DOI: 10.1053/bbmt.2003.50026.
- [3] Flowers MED, Vogelsang GB. Clinical manifestations and natural history. In: Vogelsang GB, Pavletic SZ, editors. *Chronic Graft Versus Host Disease: Interdisciplinary Management* [M]. New York, NY: Cambridge University Press; 2009. p. 56-69
- [4] Liu X, Yue Z, Yu J, et al. Proteomic characterization reveals that MMP-3 correlates with bronchiolitis obliterans syndrome following allogeneic hematopoietic cell and lung transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2016, 16 (8): 2342-2351. DOI: 10.1111/ajt.13750.
- [5] Du J, Flynn R, Paz K, et al. Murine chronic graft-versus-host disease proteome profiling discovers CCL15 as a novel biomarker in patients [J]. *Blood*, 2018, 131 (15): 1743-1754. DOI: 10.1182/blood-2017-08-800623.
- [6] 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. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.
- [7] Wolff D, Schleuning M, von Harsdorf S, et al. Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic GVHD: Second-Line Treatment of Chronic Graft-versus-Host Disease [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17 (1): 1-17. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.05.011.
- [8] Cyster JG. Chemokines, sphingosine-1-phosphate, and cell migration in secondary lymphoid organs [J]. *Annu Rev Immunol*, 2005, 23: 127-159. DOI: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115628.
- [9] Takahama Y. Journey through the thymus: stromal guides for T-cell development and selection [J]. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6 (2): 127-135. DOI: 10.1038/nri1781.
- [10] 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.
- [11] Nishimori H, Maeda Y, Teshima T, et al. Synthetic retinoid Am80 ameliorates chronic graft-versus-host disease by down-regulating Th1 and Th17 [J]. *Blood*, 2012, 119 (1): 285-295. DOI: 10.1182/blood-2011-01-332478.
- [12] Kawano Y, Kim HT, Matsuoka K, et al. Low telomerase activity in CD4+ regulatory T cells in patients with severe chronic GVHD after hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Blood*, 2011, 118 (18): 5021-5030. DOI: 10.1182/blood-2011-06-362137.
- [13] Buckner JH. Mechanisms of impaired regulation by CD4+CD25+ FOXP3+ regulatory T cells in human autoimmune diseases [J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10 (12): 849-859. DOI: 10.1038/nri2889.
- [14] 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.
- [15] Kim CH. The greater chemotactic network for lymphocyte trafficking: chemokines and beyond [J]. *Curr Opin Hematol*, 2005, 12 (4): 298-304.
- [16] Menke J, Zeller GC, Kikawada E, et al. CXCL9, but not CXCL10, promotes CXCR3-dependent immune-mediated kidney disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19 (6): 1177-1189. DOI: 10.1681/ASN.2007111179.
- [17] Croudace JE, Inman CF, Abbotts BE, et al. Chemokine-mediated tissue recruitment of CXCR3+ CD4+ T cells plays a major role in the pathogenesis of chronic GVHD [J]. *Blood*, 2012, 120 (20): 4246-4255. DOI: 10.1182/blood-2012-02-413260.
- [18] Steinmetz OM, Turner JE, Paust HJ, et al. CXCR3 mediates renal Th1 and Th17 immune response in murine lupus nephritis [J]. *J Immunol*, 2009, 183 (7): 4693-4704. DOI: 10.4049/jimmunol.0802626.
- [19] Steinmetz OM, Turner JE, Paust HJ, et al. CXCR3 mediates renal Th1 and Th17 immune response in murine lupus nephritis [J]. *J Immunol*, 2009, 183 (7): 4693-4704. DOI: 10.4049/jimmunol.0802626.
- [20] Hnátková M, Mociková H, Trněný M, et al. The biological environment of Hodgkin's lymphoma and the role of the chemokine CCL17/TARC [J]. *Prague Med Rep*, 2009, 110 (1): 35-41.
- [21] Sandoval-López G, Teran LM. TARC: novel mediator of allergic inflammation [J]. *Clin Exp Allergy*, 2001, 31 (12): 1809-1812. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2001.01268.x.
- [22] Shi M, Li J, Liao L, et al. Regulation of CXCR4 expression in human mesenchymal stem cells by cytokine treatment: role in homing efficiency in NOD/SCID mice [J]. *Haematologica*, 2007, 92 (7): 897-904. DOI: 10.3324/haematol.10669.
- [23] Kusumoto M, Xu B, Shi M, et al. Expression of chemokine receptor CCR4 and its ligands (CCL17 and CCL22) in murine contact hypersensitivity [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2007, 27 (11): 901-910. DOI: 10.1089/jir.2006.0064.

(收稿日期:2019-04-22)

(本文编辑:徐茂强)