

KIR/HLA 受配体模式对血液病患者 单份非血缘脐血移植预后的影响

方婷婷 朱小玉 汤宝林 刘会兰 皖湘 宋闯迪 姚雯 孙光宇 方欣臣 孙自敏
安徽医科大学附属省立医院血液科,合肥 230001
通信作者:孙自敏,Email:zmsun_vip@163.com

【摘要】 目的 探讨自然杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR)与人类白细胞抗原(HLA)受配体模式对血液病患者单份非血缘脐血移植(sUCBT)预后的影响。方法 回顾性分析2012年7月至2018年6月270例接受sUCBT的血液病患者。移植前脐血及患者均进行HLA12个位点高分辨配型,选择移植物(脐血)的KIR均同时表达2DL1和2DL2/2DL3抑制性基因,根据患者KIR配体情况分为缺失组(C1/C1或C2/C2)和无缺失组(C1/C2)。结果 270例血液病患者中男146例(54.1%),女124例(45.9%),中位年龄13(1~62)岁;缺失组174例(64.4%),无缺失组96例(35.6%)。全部患者均采用不含抗胸腺细胞球蛋白(ATG)清髓性预处理方案。缺失组、无缺失组粒细胞植入率均为98.9%(172/174、95/96),中位植入时间分别为16(10~41)d、17(11~33)d($P=0.705$);血小板植入率分别为88.5%(154/174)、87.5%(84/96),中位植入时间分别为35(11~113)d、38.5(13~96)d($P=0.317$);缺失组、无缺失组II~IV级急性GVHD发生率分别为38.7%(95%CI 31.4%~45.9%)、50.0%(95%CI 39.6%~59.6%)($P=0.075$),多因素分析显示KIR配体缺失是影响II~IV度急性GVHD发生的独立保护性因素($P=0.036$)。移植后3年累积复发率分别为17.7%(95%CI 11.7%~24.9%)、22.7%(95%CI 14.4%~32.2%)($P=0.288$)。中位随访时间742(335~2512)d,缺失组、无缺失组3年总生存率分别为72.1%(95%CI 64.1%~78.6%)、60.5%(95%CI 47.9%~69.2%)($\chi^2=3.629, P=0.079$),3年无病生存率分别为64.9%(95%CI 56.2%~72.3%)、55.4%(95%CI 44.4%~65.0%)($\chi^2=3.027, P=0.082$),移植后180d非复发死亡率分别为12.1%(95%CI 7.7%~17.4%)、16.7%(95%CI 10.0%~24.8%)($P=0.328$)。结论 在不含ATG清髓性预处理sUCBT血液病治疗体系中,缺失抑制性KIR配体患者移植后急性GVHD发生率更低。

【关键词】 自然杀伤细胞免疫球蛋白样受体; 人类白细胞抗原; 非血缘脐血移植; iKIR配体缺失

基金项目:国家自然科学基金(81470350);中央高校基本科研业务费专项(WK9110000001)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.03.004

Effect of KIR/HLA receptor-ligand mode on prognosis of single unrelated cord blood transplantation in patients with hematological malignancies

Fang Tingting, Zhu Xiaoyu, Tang Baolin, Liu Huilan, Wan Xiang, Song Kaidi, Yao Wen, Sun Guangyu, Fang Xinchun, Sun Zimin

Department of Hematology, Anhui Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001, China

Corresponding author: Sun Zimin, Email: zmsun_vip@163.com

【Abstract】 Objective To explore the impact of the natural killer cell immunoglobulin-like receptor/human leukocyte antigen (KIR/HLA) receptor-ligand model in single unrelated cord blood transplantation (sUCBT). **Methods** Between July 2012 and June 2018, 270 patients with malignant hematologic diseases receiving single-unit UCBT were divided into two groups. Group 1 ($n=174$) patients lacked a C-ligand for inhibitory KIR on UCB NK cells (patients homozygous C1/C1 or C2/C2). Group 2 ($n=96$) patients expressed both C ligands for inhibitory KIR in the receptor (patients heterozygous C1/C2). **Results** A total of 270 patients (146 males, 124 females) with a median age of 13 years (1-62) were included in this retrospective study. All patients received a myeloablative conditioning regimen (without ATG). The ratio of neutrophil engraftment for group 1 and 2 were both 98.9%, the median time of neutrophil engraftment for group 1 and 2 was 16(10-41) days vs 17(11-33) days ($P=0.705$). The ratio

of platelet engraftment was 88.5% for group 1 and 87.5% for group 2, the median time of platelet engraftment was 35 (11-113) days vs 38.5 (13-96) days ($P=0.317$). The cumulative incidence of II-IV acute GVHD in 100 days was 38.7% (95% CI 31.4%-45.9%) for group 1 and 50.0% (95% CI 39.6%-59.6%) for group 2 ($P=0.075$), but multivariate analysis showed that HLA-C ligand absence was an independent protective factor for II-IV acute GVHD after transplantation ($P=0.036$). Patients in absence of a C-ligand for inhibitory KIRs (Group 1) showed a lower relapse rate than patients with both C-ligands (group 2): 17.7% (95% CI 11.7%-24.9%) vs 22.7% (95% CI 4.4%-32.2%) after 3 years ($P=0.288$). The median follow-up time was 742 (335-2 512) days. The 3-year OS was 72.1% for group 1 and 60.5% for group 2 ($P=0.079$). There was no statistically significant difference between the two groups in 3-year disease-free survival [64.9% (95% CI 56.2%-72.3%) vs 55.4% (95% CI 44.4%-65.0%) ($\chi^2=3.027$, $P=0.082$)]. Non-relapse mortality for group 1 was 12.1% (95% CI 7.7%-17.4%) and for group 2 was 16.7% (95% CI 10.0%-24.8%) ($P=0.328$). **Conclusion** Patients lacking a KIR-ligand of HLA group C1 or C2 had a lower incidence of grades II-IV acute GVHD after sUCBT.

【Key words】 Natural killer cell immunoglobulin-like receptors; Human leukocyte antigen; Umbilical cord blood transplantation; KIR ligands absence

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81470350); The Fundamental Research Funds for the Central Universities (WK9110000001)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.03.004

自然杀伤(NK)细胞通过其表面杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR)与靶细胞表面人类白细胞抗原(HLA) I类分子间的相互作用区分“自我”和“非我”细胞,实现杀伤功能。目前在脐血移植(UCBT)中KIR的HLA配体缺失所引起异体反应活性的NK细胞的作用尚不明确,本中心分析270例在非血缘单份脐血移植(sUCBT)中KIR/HLA受配体模式对疗效的影响。

病例与方法

1. 研究对象:2012年7月至2018年6月在我院接受非血缘sUCBT的血液病患者270例,全部采用清髓性不含抗胸腺细胞球蛋白(ATG)的移植预处理方案,其中急性淋巴细胞白血病(ALL)124例,急性髓系白血病(AML)131例,骨髓增生异常综合征(MDS)15例;男146例(54.1%),女124例(45.9%),中位年龄13(1~62)岁;脐血总有核细胞(TNC)回输量 $3.69(1.14\sim 15.30)\times 10^7/\text{kg}$, $\text{CD}34^+$ 细胞回输量 $2.03(0.27\sim 13.98)\times 10^5/\text{kg}$ 。

2. 实验方法^[1]:采用聚合酶链反应-直接基因测序分型(PCR-SBT)法对脐血与患者进行HLA 12个位点高分辨基因分型,脐血KIR检测采用序列特异引物-聚合酶链反应(PCR-SSP)法进行基因分型。

3. 脐血选择标准^[2]:①供、患者高分辨HLA配型至少5/10相合,低分辨配型至少4/6相合;②冻存前脐血TNC $\geq 3.0\times 10^7/\text{kg}$ 且 $\text{CD}34^+$ 细胞 $\geq 1.5\times 10^5/\text{kg}$;③无供者特异性抗体(DSA)。

4. 预处理方案:所有患者均采用清髓性预处理

方案:①分次全身照射(TBI)+阿糖胞苷(Ara-C)+环磷酰胺(Cy)方案(45例):TBI 12 Gy(分4次),-7、-6 d;Ara-C 2.0 g/m²每12 h 1次,-5、-4 d;Cy 60 mg·kg⁻¹·d⁻¹, -3、-2 d。②氟达拉滨(Flu)+白消安(Bu)+Cy方案(220例):Flu 30 mg·m⁻²·d⁻¹, -8 d~-5 d;Bu 0.8~1.2 mg/kg(体重>34 kg者0.8 mg/kg, 24~34 kg者0.95 mg/kg, 17~23 kg者1.1 mg/kg, 9~16 kg者1.2 mg/kg, <9 kg者1.0 mg/kg)每6 h 1次,-7 d~-4 d;Cy 60 mg·kg⁻¹·d⁻¹, -3、-2 d。③Ara-C+Bu+Cy方案(5例):Ara-C 2.0 g/m²每12 h 1次,-9、-8 d;Bu、Cy剂量同方案②。

5. 急性GVHD的预防:环孢素A(CsA)联合短程霉酚酸酯(MMF)。CsA移植前1 d开始 $3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, 24 h持续静脉滴注,维持血谷浓度200 μg/L,移植后1~2个月后改为口服双倍静脉剂量,根据疾病复发风险、GVHD情况和感染情况,CsA剂量每周递减5%~10%。MMF 30 mg·kg⁻¹·d⁻¹分次口服,+1 d开始,粒系造血重建后逐渐减停。

6. 植入指标监测:留取移植后第7、14、21天外周血标本和第30天骨髓标本,采用短串联重复序列聚合酶链反应(STR-PCR)方法检测植入早期供、患者嵌合体变化。

7. 标准和定义:粒细胞植入:连续3 d中性粒细胞绝对计数(ANC) $\geq 0.5\times 10^9/\text{L}$ 。血小板植入:PLT $\geq 20\times 10^9/\text{L}$ 连续7 d且脱离血小板输注。造血干细胞植入定义为完全供者嵌合体(嵌合体中供者成分>95%)。KIR配体缺失定义为患者至少缺乏1种供者的KIR配体。

8. KIR/HLA 受配体模式分组: KIR 识别 HLA-I 类分子具有选择性, 供者 KIR2DL2/L3 识别患者 HLA 配体为 HLA-Cw1、3、7、8、12、14, 称 C1 组; KIR2DL1 配体为 HLA-Cw2、4、5、6、15, 称 C2 组。本研究中选择脐血 KIR 表达 2DL1、2DL2/2DL3 基因匹配的移植患者, 根据患者 KIR 配体存在情况分为缺失组(C1/C1 或 C2/C2)和无缺失组(C1/C2)。

9. 随访: 通过门诊及电话联系获得随访资料, 随访截止至 2019 年 5 月 31 日。总生存(OS)时间: 脐血回输至因任何原因导致患者死亡或随访截止的时间; 无病生存(DFS)时间: 脐血回输至疾病复发或疾病进展或随访截止的时间。

10. 统计学处理: 使用 SPSS 13.0 和 R 软件(版本 2.9.1); 计量资料使用 Mann-Whitney *U* 检验, 数据以“中位数(范围)”表示; 计数资料使用 Fisher 确切概率法检验。使用 Kaplan-Meier 法描述生存曲线, 并使用 Log-rank 检验; 采用 Cox 比例风险模型进行多因素分析, 边界性显著($P < 0.2$)。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

结 果

1. KIR/HLA 受配体模式分组: 270 例患者匹配的脐血 KIR 基因型均表达 2DL1 和 2DL2/L3, 其中 KIR 配体缺失组 174 例(缺失组), KIR 配体无缺失组 96 例(无缺失组)。两组在患者年龄、性别、体重、诊断, 移植前疾病状态、供患者间 HLA 位点不合数目、ABO 血型是否相合、移植物 TNC 及 CD34⁺ 细胞数量差异均无统计学意义(表 1)。

2. KIR 配体缺失对移植后血细胞植入的影响: 缺失组、无缺失组粒细胞植入率均为 98.9% (172/174、95/96), 中位植入时间分别为 16 d(10~41)、17(11~33) d($P = 0.705$); 缺失组、无缺失组血小板植入率分别为 88.5% (154/174)、87.5% (84/96), 中位植入时间分别为 35(11~113) d、38.5(13~96) d ($P = 0.317$)。

3. KIR 配体缺失对急性 GVHD 的影响: 缺失组、无缺失组 II~IV 度急性 GVHD 发生率分别为 38.7% (95% CI 31.4%~45.9%)、50.0% (95% CI

表 1 270 例接受单份脐血移植(sUCBT)血液病患者的基本信息

指标	缺失组(174例)	无缺失组(96例)	Z/ χ^2 值	P值
年龄[岁, M(范围)]	13(1~62)	14.5(1~59)	0.749	0.437
性别[例(%)]			0.838	0.310
男	90(51.7)	56(58.3)		
女	84(48.3)	40(41.7)		
体重[kg, M(范围)]	40(9~93)	47(9~82)	0.976	0.330
诊断[例(%)]			1.579	0.471
ALL	75(43.1)	49(51.0)		
AML	89(51.2)	42(43.8)		
MDS	10(5.7)	5(5.2)		
移植前疾病状态			3.875	0.267
NR	32(18.4)	25(26.0)		
CR ₁	102(58.6)	45(46.9)		
CR ₂	34(19.5)	23(24.0)		
≥CR ₃	6(3.5)	3(3.1)		
回输 TNC[$\times 10^7$ /kg, M(范围)]	3.59(1.14~15.30)	3.89(1.59~13.90)	0.555	0.579
回输 CD34 ⁺ 细胞[$\times 10^5$ /kg, M(范围)]	1.95(0.34~13.78)	2.08(0.27~10.10)	0.683	0.495
供者、患者 HLA 相合程度[例(%)]			1.509	0.502
6/6	17(9.8)	6(6.3)		
5/6	79(45.4)	41(42.7)		
4/6 及 3/6	78(44.8)	49(51.0)		
供者、患者 ABO 血型[例(%)]			1.651	0.442
相合	55(31.6)	37(38.5)		
主要不合	68(39.1)	31(32.3)		
次要不合	51(29.3)	28(29.2)		

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; NR: 未缓解; CR₁、CR₂、CR₃ 分别为第 1、2、3 次完全缓解; TNC: 总有核细胞

39.6%~59.6%)($P=0.075$), III/IV度急性GVHD发生率分别为25.3%(95%CI 9.1%~31.9%)、32.3%(95%CI 23.2%~41.8%)($P=0.252$)。多因素分析显示,KIR配体缺失是II~IV度急性GVHD发生的独立保护因素[$HR=1.518$ (95%CI 1.029~2.242), $P=0.036$],详见表2。

4. KIR配体缺失对慢性GVHD的影响:缺失组、无缺失组移植后3年慢性GVHD累积发生率分别为15.7%(95%CI 10.5%~21.7%)、19.9%(95%CI 12.0%~29.2%)($P=0.627$)。

5. KIR配体缺失对复发率及+180 d非复发死亡率(NRM)的影响:全部病例3年累积复发率为19.5%,缺失组、无缺失组分别为17.7%(95%CI 11.7%~24.9%)、22.7%(95%CI 4.4%~32.2%)($P=0.288$)。ALL、AML组3年累积复发率分别为29.2%(95%CI 20.7%~38.1%)、10.2%(95%CI 5.7%~16.2%),15例MDS患者中仅1例复发。缺失组、无缺失组+180 d NRM分别为12.1%(95%CI 7.7%~17.4%)、16.7%(95%CI 10.0%~24.8%)($P=0.328$)。

6. KIR配体缺失对移植后生存的影响:存活患者中位随访时间为742(335~2 512)d。缺失组、无缺失组移植后3年OS率分别为72.1%(95%CI 64.1%~78.6%)、60.5%(95%CI 47.9%~69.2%)($\chi^2=3.629$, $P=0.079$)(图1),3年DFS率分别为64.9%(95%CI 56.2%~72.3%)、55.4%(95%CI 44.4%~65.0%)($\chi^2=3.027$, $P=0.082$)(图2)。

讨 论

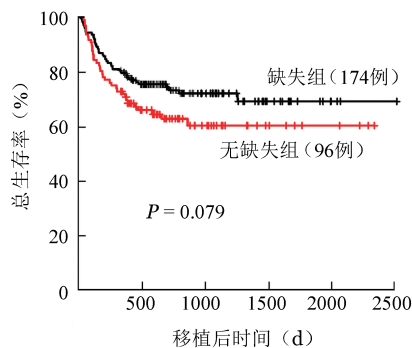
NK细胞是人体固有免疫系统的重要组成部分,在机体免疫反应中发挥抗病毒、抗肿瘤和免疫调节作用^[3]。NK细胞作为UCBT后最早免疫重建的细胞,在造血干细胞移植(HSCT)过程中发挥的作用不容忽视。NK细胞通过KIR与靶细胞表面HLA-I类分子间的相互作用实现杀伤功能。KIR分为抑制性KIR(iKIR)和活化性KIR(aKIR)。正常情况下,NK细胞表面iKIR占主导,与自身HLA-I类分子结合传递抑制信号,表现为对自身细胞无杀伤,即NK细胞的“自我识别”,而感染细胞或恶性白血病细胞表面HLA-I类分子表达下降或不表达,iKIR缺少相应HLA配体,无法传递抑制信号,此时aKIR可以被靶细胞携带的任何其他配体活化,进而杀伤非正常细胞。在UCBT中,当患者缺失脐血

表2 270例血液病患者单份脐血移植(sUCBT)后II~IV度急性移植物抗宿主病发生的多因素分析

影响因素	例数	单因素 分析P值	多因素分析	
			HR(95%CI)	P值
年龄		0.001	0.594(0.295~1.195)	0.144
≤13岁	146			
>13岁	124			
性别		0.899	-	-
男	146			
女	124			
体重		0.003	1.176(0.531~2.603)	0.689
≤42 kg	138			
>42 kg	132			
诊断		0.788	-	-
ALL	124			
AML	131			
MDS	15			
移植前疾病状态		0.978	-	-
NR	57			
CR ₁	147			
CR ₂	57			
CR ₃ 及以上	9			
TNC回输量		<0.001	1.586(0.919~2.739)	0.098
≤3.685×10 ⁷ /kg	135			
>3.685×10 ⁷ /kg	135			
CD34 ⁺ 细胞回输量		0.257	-	-
≤2.03×10 ⁵ /kg	134			
>2.03×10 ⁵ /kg	136			
HLA相合程度		0.619	-	-
6/6相合	23			
5/6相合	120			
≤4/6相合	127			
ABO血型		0.253	-	-
相合	92			
主要不合	99			
次要不合	79			
HLA-B位点		0.142	0.838(0.671~1.047)	0.112
Bw4+	175			
Bw4	95			
HLA-C位点		0.079	1.518(1.029~2.242)	0.036
缺失(C1/C1或C2/C2)	174			
无缺失(C1/C2)	96			

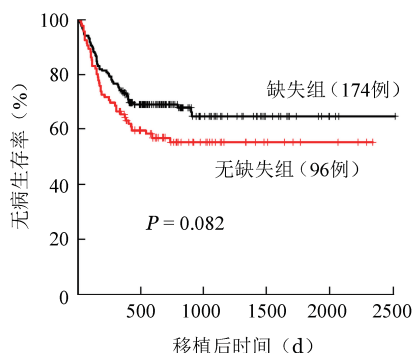
注:AML:急性髓系白血病;ALL:急性淋巴细胞白血病;MDS:骨髓增生异常综合征;NR:未缓解;CR₁、CR₂、CR₃分别为第1、2、3次完全缓解;TNC:总有核细胞

NK细胞上任意一种iKIR相应配体时,移植后供者NK细胞即有可能产生同种异体反应活性,这就是“配体缺失”的机制,但并不是所有的iKIR在缺乏相应配体时均能产生强烈的异源反应,KIR3DL2与



KIR: 杀伤细胞免疫球蛋白样受体

图1 KIR 配体缺失组、无缺失组单份脐血移植后总生存曲线



KIR: 杀伤细胞免疫球蛋白样受体

图2 KIR 配体缺失组、无缺失组单份脐血移植后无病生存曲线

A3/11 就除外^[4]; KIR3DL1 (识别 HLA-Bw4) 虽然存在于 90% ~ 95% 的人群中, 但 2/3 的人不会转录翻译成蛋白, 而 96% 的人群表达 KIR2DL1, 所有人均具有 KIR2DL2/2DL3^[5], 因此本研究仅考虑 HLA-C 组配体缺失模型。

近年来, KIR 对 HSCT 预后的影响备受关注, 但结论尚有争议。各种研究表明不论是在非血缘造血干细胞移植、亲缘全相合移植还是亲缘单倍型造血干细胞移植, 供患者 KIR 与 HLA 配体之间的相互作用可影响移植预后^[6-8]。大部分的研究结果提示同种异体反应性 NK 细胞可通过攻击宿主细胞促进植入, 杀伤白血病细胞介导移植抗白血病 (GVL) 效应减少复发, 攻击抗原呈递细胞 (APC) 降低 GVHD 发生率, 最终提高 OS 率^[9-10]。体外动物实验也表明, 在 KIR 配体不合的 HSCT 中, 同种反应性 NK 细胞能通过杀伤患者的 APC, 避免 T 细胞活化, 从而降低 GVHD 的发生率^[11]。Martinez 等^[12]回顾性分析 sUCBT 治疗恶性血液病 33 例 (去 T 细胞移植方案), 结果提示 KIR 配体缺失组急性 GVHD 发生率及复发率均降低, 缺失组、无缺失组 II ~ IV 度急性 GVHD 发生率分别为 38%、75%, 5 年复发率分别为

36%、84%。本组病例采用不含 ATG 清髓性 sUCBT 体系 (不剔除 T 细胞), 3 年累积复发率为 19.5%, 且缺失组复发率更低 (17.7%)。Martinez-Losada 等^[12]使用含 ATG 预处理方案消耗体内外 T 细胞, 可能对移植后 NK 细胞功能恢复更有利, 但也导致移植后 T 细胞恢复延迟、感染相关风险升高、移植后复发率升高。与之相比, 我们采用的不剔除 T 细胞移植体系可能免疫功能重建更早, 移植后复发率更低, 这一观点与以往研究^[13-14]结果相似, 但在脐血移植中可能需要进一步的研究证实。

在非血缘移植中, 移植植物中的 T 细胞可影响移植后 NK 细胞 KIR 的表达及 NK 细胞功能恢复, 降低了移植后同种反应性 NK 细胞的功能^[15], 因此在一些未去除 T 细胞的移植模式中, NK 细胞有利作用可能被移植植物中的 T 细胞所影响, 得出不同的结论^[16-17]。UCBT 后 T、B 淋巴细胞恢复缓慢, NK 细胞可迅速恢复, 这种迅速增高的 NK 细胞可能主导了 UCBT 后早期的 GVL 作用^[18], 随着 T、B 淋巴细胞的恢复, T 细胞的同种异体反应性有可能掩盖或抑制了 NK 细胞的作用。因此在本研究中, 缺失组移植后急性 GVHD 发生率显著降低, 而对移植后复发、长期生存无影响 ($P > 0.05$)。各研究结果的差异有以下几种原因可能: ①确定 NK 细胞同种异体反应活性方式不同, 不止考虑 HLA-B/C, 有研究者将 iKIR 及 aKIR 均纳入考虑; ②移植类型、年龄、疾病类型及供者来源也不尽相同; ③是否去除移植植物中 T 细胞以及 T 细胞去除程度对结果存在较大影响; ④免疫抑制剂存在差异。目前 KIR 对 UCBT 预后的影响报道较少, 且结果有争议, 可能需要更大样本量、随访时间更长的研究进一步证实。

本研究结果显示, 在不含 ATG 清髓性预处理 sUCBT 血液病治疗体系中, 缺失抑制性 KIR 配体患者移植后 II ~ IV 度急性 GVHD 发生率更低。因此, 当 UCBT 患者抑制性 KIR 配体无缺失时我们要警惕其发生急性 GVHD 的危险, 必要时早期干预。

参考文献

[1] Lebedeva TV, Ohashi M, Zannelli G, et al. Comprehensive approach to high-resolution KIR typing [J]. Hum Immunol, 2007, 68(9): 789-796. DOI: 10.1016/j.humimm.2007.07.002.

[2] Zheng CC, Zhu XY, Tang BL, et al. Clinical separation of cGvHD and GvL and better GvHD-free/relapse-free survival (GRFS) after unrelated cord blood transplantation for AML [J]. Bone Marrow Transplant, 2017, 52(1): 88-94. DOI: 10.1038/bmt.2016.182.

- [3] De Maria A, Bozzano F, Cantoni C, et al. Revisiting human natural killer cell subset function revealed cytolytic CD56(dim) CD16+ NK cells as rapid producers of abundant IFN-gamma on activation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(2): 728-732. DOI: 10.1073/pnas.1012356108.
- [4] Yawata M, Yawata N, Draghi M, et al. MHC class I-specific inhibitory receptors and their ligands structure diverse human NK-cell repertoires toward a balance of missing self-response [J]. *Blood*, 2008, 112(6): 2369-2380. DOI: 10.1182/blood-2008-03-143727.
- [5] Middleton D, Gonzelez F. The extensive polymorphism of KIR genes [J]. *Immunology*, 2010, 129(1): 8-19. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2009.03208.x.
- [6] Varbanova VP, Mihailova S, Naumova E, et al. Certain killer immunoglobulin-like receptor (KIR)/KIR HLA class I ligand genotypes influence natural killer antitumor activity in myelogenous leukemia but not in acute lymphoblastic leukemia: a case control leukemia association study [J]. *Turk J Haematol*, 2019, 36(4): 238-246. DOI: 10.4274/tjh.galenos.2019.2019.0079.
- [7] Shimoni A, Vago L, Bernardi M, et al. Missing HLA C group 1 ligand in patients with AML and MDS is associated with reduced risk of relapse and better survival after allogeneic stem cell transplantation with fludarabine and treosulfan reduced toxicity conditioning [J]. *Am J Hematol*, 2017, 92(10): 1011-1019. DOI: 10.1002/ajh.24827.
- [8] Arima N, Kanda J, Tanaka J, et al. Homozygous HLA-C1 is associated with reduced risk of relapse after HLA-matched transplantation in patients with myeloid leukemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24(4): 717-725. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.11.029.
- [9] Farag SS, Bacigalupo A, Eapen M, et al. The effect of KIR ligand incompatibility on the outcome of unrelated donor transplantation: a report from the center for international blood and marrow transplant research, the European blood and marrow transplant registry, and the Dutch registry [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2006, 12(8): 876-884. DOI: 10.1016/j.bbmt.2006.05.007.
- [10] Escudero A, Martínez-Romera I, Fernández L, et al. Donor KIR genotype impacts on clinical outcome after t cell-depleted HLA matched related allogeneic transplantation for high-risk pediatric leukemia patients [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24(12): 2493-2500. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.08.009.
- [11] Voskens CJ, Watanabe R, Rollins S, et al. Ex-vivo expanded human NK cells express activating receptors that mediate cytotoxicity of allogeneic and autologous cancer cell lines by direct recognition and antibody directed cellular cytotoxicity [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2010, 29: 134. DOI: 10.1186/1756-9966-29-134.
- [12] Martínez-Losada C, Martín C, Gonzalez R, et al. Patients lacking a KIR-Ligand of HLA group C1 or C2 have a better outcome after umbilical cord blood transplantation [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 810. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00810.
- [13] Admiraal R, Nierkens S, de Witte MA, et al. Association between anti-thymocyte globulin exposure and survival outcomes in adult unrelated haemopoietic cell transplantation: a multicentre, retrospective, pharmacodynamic cohort analysis [J]. *Lancet Haematol*, 2017, 4(4): e183-e191. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30029-7.
- [14] Hannon M, Beguin Y, Ehx G, et al. Immune recovery after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following Flu-TBI versus TLI-ATG conditioning [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(14): 3131-3139. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3374.
- [15] Flomenberg N, Baxter-Lowe LA, Confer D, et al. Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome [J]. *Blood*, 2004, 104(7): 1923-1930. DOI: 10.1182/blood-2004-03-0803.
- [16] Gaafar A, Sheereen A, Almohareb F, et al. Prognostic role of KIR genes and HLA-C after hematopoietic stem cell transplantation in a patient cohort with acute myeloid leukemia from a consanguineous community [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2018, 53(9): 1170-1179. DOI: 10.1038/s41409-018-0123-7.
- [17] Khanuntong S, Kuptawintu P, Upaisilpsathaporn K, et al. The effect of missing KIR ligands, activating KIR genotype and haplotype on the outcome of T-cell-replete hematopoietic stem cell transplantation from HLA-identical siblings in Thai patients [J]. *HLA*, 2016, 87(6): 422-431. DOI: 10.1111/tan.12829.
- [18] Verneris MR, Miller JS. The phenotypic and functional characteristics of umbilical cord blood and peripheral blood natural killer cells [J]. *Br J Haematol*, 2009, 147(2): 185-191. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07768.x.

(收稿日期:2019-09-20)

(本文编辑:徐茂强)