



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.09.003

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.09.003>

· 综述与讲座 ·

慢性移植物抗宿主病防治进展

赵宇乐 高蕾

[摘要] 慢性移植物抗宿主病(cGVHD)是异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后免疫重建过程中供者来源淋巴细胞攻击受者脏器产生的一种病理综合征,是 allo-HSCT 后主要合并症,对患者远期生存和生活质量(QoL)有严重影响。其发病机制复杂、个体差异性大,治疗手段具有多样性与特异性,较难防控。阐述 cGVHD 的发病机制,寻找更好的预防及治疗手段一直是研究的热点。近年来,随着研究深入 cGVHD 的发病机制得到了更深入的研究,也探索出更多新型潜在靶点,对其预防与评估也有重要突破。探索更多 cGVHD 的发生机制,设计多中心、前瞻、对照临床研究,对比不同评估防治手段提高 cGVHD 患者 QoL,并为该合并症的预防及治疗提供新的方向和途径。

[关键词] 慢性移植物抗宿主病; 造血干细胞移植; 免疫调节; 免疫耐受; 纤维化

[中图分类号] R457.7

[文献标识码] A

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是治疗造血系统恶性肿瘤及部分非恶性血液病的有效方式。在移植中晚期,供者免疫重建过程中,供者来源淋巴细胞可能攻击受者脏器产生一类临床病理综合征,我们称之为慢性移植物抗宿主病(cGVHD)。cGVHD 是 allo-HSCT 后主要合并症(包括经典型 cGVHD 和重叠综合征)^[1-2]。其发病率高、发生机制复杂、临床表现多样,且个体差异性大、病程迁延时间久,不仅影响患者生活质量(QoL),还会影响远期生存。近年 cGVHD 的发病机制得到了深入的阐述,一些新的潜在靶点得到进一步的研究和开发,高级别临床研究丰富和完善了 cGVHD 的防治策略;此外,cGVHD 防控更加注重患者的治疗体验,从移植患者 QoL 评估方面出发,评价 cGVHD 治疗效果的各种量表也逐渐被临床接纳和采用。本文就 cGVHD 发病机制、诊断评估、防治策略领域的最新进展做一综述,对今年更新的《慢性移植物抗宿主病(cGVHD)诊断与治疗中国专家共识(2024 年版)》作出有益的补充和拓展。

一、cGVHD 的发病机制

与急性移植物抗宿主病(aGVHD)相比,cGVHD 的发病机制更加复杂,涉及的组织器官也更加广泛。其发病过程主要为免疫炎症反应,常见临床特征表现

为纤维化、组织硬化。目前,基于 cGVHD 的病理特征和疾病发展进程,将其分为早期炎症反应、慢性炎症和过度纤维化 3 个阶段,这 3 个阶段紧密联系连续发生,且各阶段均可致病^[3]。以 T、B 淋巴细胞(简称 T、B 细胞)为代表的免疫细胞和细胞因子在 cGVHD 的发生中发挥重要作用。

1. T 细胞与 cGVHD:在 cGVHD 的发病机制中,T 细胞一直被认为是关键的起始和效应细胞。其通过直接的细胞溶解作用和细胞因子的分泌,引发组织损伤和纤维化。特别是 CD4⁺ T 细胞,与 B 细胞的相互作用促进了 B 细胞的分化和自身抗体的产生,这些抗体在 cGVHD 的组织损伤中扮演了重要角色^[4]。T 细胞在 cGVHD 中的致病性还与其信号通路的异常激活密切相关。如 B 细胞中 NOTCH2 信号通路的激活,对 T 细胞亚群,包括辅助性 T 细胞(Th)和调节性 T 细胞(Treg),产生了深远影响。这些 T 细胞亚群在 cGVHD 的免疫调节中发挥至关重要的作用^[5]。有研究表明,同种 allo-HSCT 后免疫重建延迟会增加死亡和 cGVHD 风险^[6]。这些发现为我们理解 cGVHD 的复杂免疫机制提供了重要的视角,并为开发新的治疗策略提供了潜在的靶点。

2. B 细胞与 cGVHD:近年来,B 细胞在 cGVHD 的作用逐渐受到重视。研究显示,B 细胞能够分泌多种自身抗体和同种抗体,如针对细胞骨架中间丝、针对细胞质鳞状上皮和针对核仁 B23 的抗体等^[7-8]。这些抗体不仅参与了炎症的发生,还可能通过激活 Ha-Ras、细胞外信号调节激酶(ERK)1/2 和活性氧(ROS)等信号

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82170161);重庆市科卫联合项目(2023ZDXM022)

作者单位:400037 重庆,陆军军医大学第二附属医院血液病医学中心

通讯作者:高蕾,E-mail:gaolei7765@tmmu.edu.cn

转导通路,导致 I 型胶原基因的表达增加,促进成纤维细胞活化,引发皮肤硬化和肺纤维化等典型 cGVHD 临床症状^[9-10]。

3. T-B 细胞相互作用与 cGVHD:众所周知,CD40 配体表达的 Th 细胞在免疫球蛋白同种型转换中扮演着至关重要的角色。其通过增强 B 细胞产生抗体的能力,显著促进了 B 细胞的功能。这种 T-B 细胞间的相互作用对于免疫球蛋白的同种型转换非常重要。多项研究表明,在 cGVHD 患者体内,B 细胞对某些特定抗原具有反应性,这表明 B 细胞和 T 细胞可能具有协同作用,共同产生针对宿主抗原的特异性抗体^[11],这种协同作用在 cGVHD 的发病机制中起着核心作用。此外,生发中心(GC)是 B 细胞成熟和分化的关键场所。在这里,Th 细胞通过与 B 细胞的相互作用,促进 B 细胞在 GC 中的生存和分化^[11]。在 cGVHD 的背景下,GC 的形成和 T-B 细胞间相互作用可能对疾病的发生和发展起到至关重要的作用。这些发现不仅加深了我们对 cGVHD 病理过程的理解,也为未来的治疗提供了新的视角和潜在靶点。

二、其他免疫细胞与 cGVHD

1. 中性粒细胞:作为固有免疫的重要组成部分,通过分泌蛋白水解酶和防御素对抗机体创伤及感染。有研究表明,中性粒细胞通过活化释放颗粒蛋白和双链 DNA(dsDNA)形成中性粒细胞胞外陷阱(NET),导致补体过度激活引起内皮损伤,这与移植物抗宿主病(GVHD)的发生有关^[12]。此外,中心粒细胞还能促进 IL-6 和干扰素(IFN)- γ 的生成。IL-6 通过激活 JAK2/STAT3 信号通路,对 Th1 和 Th17 的分化过程起到调节作用。这一发现揭示了中性粒细胞在 cGVHD 病理过程中可能扮演的关键角色,为理解其复杂的免疫机制提供了新方向。

2. 自然杀伤(NK)细胞:根据 CD56 分子的表达水平被划分为两个不同的亚群:CD56^{bright}CD16^{dim} 和 CD56^{dim}CD16^{bright}。其中,前者主要通过释放细胞因子来调节免疫反应,而后者则以执行细胞毒性攻击为主要功能^[13]。HSCT 后早期阶段,CD56^{bright}CD16^{dim} NK 细胞较为常见,能够产生多种细胞因子,包括 IFN- γ 、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、IL-5、IL-10 和 IL-13 等,从而在免疫调节中发挥关键作用。

3. 抗原提呈细胞:包括单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞(DC)等细胞成分。研究发现,特定的器官受累与单核细胞的不同亚群有关,如关节或筋膜受累与 CD14⁺CD16⁺ 亚群的百分比较低有关,而 CD14⁺

CD16⁺ 亚群与 cGVHD 严重程度和口腔 cGVHD 发生相关^[14];M2 巨噬细胞能够产生促纤维化因子 TGF- β ,激活成纤维细胞,促进胶原蛋白的合成和沉积^[15],从而在 cGVHD 的纤维化过程中发挥作用;DC 通过程序性死亡配体 1(PD-L1)、CD80/86 等抑制性信号分子与 T 细胞表面程序性死亡受体 1(PD-1)、细胞毒性 T 细胞相关抗原(CTLA4)相互作用,诱导外周 T 细胞的耐受性,并且通过扩增调节性 T 细胞(Treg)来增强供体 T 细胞耐受性。

4. 适应性免疫与 cGVHD:(1) T 细胞与 Treg。在 cGVHD 大背景下,T 细胞在特定细胞因子环境下分化成不同亚群,Th1 分泌的 IFN- γ 促进自身分化并损害肠黏膜,Th2 通过分泌 IL-4、IL-5、IL-10 等细胞因子可能减少 GVHD 的发生^[16],Th9 通过降低 IFN- γ 和表达膜结合生长刺激表达基因 2 蛋白(ST2)降低 cGVHD 的发生,Th17 具有显著促炎作用,T 细胞亚群还包括 Th22、Th 和组织驻留记忆 T 细胞(T_{rm}),其在 cGVHD 的发展中也发挥作用,T_{rm} 在 cGVHD 患者皮肤损伤中发挥作用^[17-19]。有研究表明,由先天淋巴细胞(ILC)分泌的细胞因子 IL-22 通过抑制 Treg 和影响宿主的 I 型干扰素/信号转导和转录激活因子 1(IFN/STAT1)信号传导在 cGVHD 中发挥致病作用^[20]。此外,NOTCH2 信号通路的激活对 T 细胞亚群包括 Th 和 Treg,产生了深远的影响。这些 T 细胞亚群在 cGVHD 的免疫调节中发挥着至关重要的作用^[5]。(2) B 细胞与调节性 B 细胞(Breg)。B 细胞活化因子(BAFF)水平的升高促进了自身反应性 B 细胞的形成^[21]。这些 B 细胞在 cGVHD 患者体内表现出持续的激活状态,体积增大,对细胞凋亡具有抗性,且代谢活动增强^[22]。B 细胞的异常还涉及到 B 细胞亚群的变化,如未成熟或过渡期的 CD21⁺B 细胞数量增加,而 CD27⁺记忆 B 细胞数量减少^[23]。Breg 在健康个体中通过减少活化 CD4⁺T 细胞分泌炎症因子并增加分泌 IL-10 来促进免疫耐受,但在 cGVHD 患者中,这些 Breg 的数量和功能降低^[24]。自身免疫反应在 cGVHD 中也起着重要作用,H-Y(女性供者淋巴细胞识别男性受者 Y 染色体编码的蛋白)自身抗体和 PDGFR 自身抗体与移植后早期 cGVHD 的发生有关^[25]。抗 Ro52 自身抗体的升高与 BAFF 和 IgG1 水平的升高相关^[26],进一步表明 B 细胞和自身免疫在 cGVHD 的形成中扮演了关键角色。

三、cGVHD 的诊断评估

cGVHD 类似于自身免疫性疾病,可累及全身的任何器官,影响一个或多个器官的功能^[27],其诊断主要依据诊断性征象、分区性征象进行。临床根据皮肤、口

腔、眼睛等 8 大器官受累严重程度进行分级,分为轻、中、重度 3 级。同时,筛选出患者移植时年龄、早期 aGVHD、cGVHD 与移植时间间隔、cGVHD 发生时的血清胆红素等 12 项危险因素。根据得分情况将危险度分为 4 组,得分越高则预后越差。我国学者构建了癌症治疗功能评估 (FACT) 评分系统来有效识别高风险 cGVHD 患者^[3]。寻找 cGVHD 特异标志物,预测其发生风险、治疗预后是目前临床研究的热点问题,已有研究发现 ST2、人再生胰岛衍生蛋白 (Reg3 α)、趋化因子 C-X-C 基序配体 (CXCL)9 和基质金属蛋白酶 (MMP)-3 等生物标志物被推荐作为辅助诊断 cGVHD 的工具^[28]。此外,某些生物标志物如 IL-8、IFN- γ 、CXCL9 和趋化因子 C-C 基序配体 (CCL)17 在眼部 cGVHD 患者的泪液中表达水平显著升高,显示出其在特定靶器官中的特异性^[29]。但值得注意的是,生物标志物的检测可能会受到多种因素的影响,因此 cGVHD 的生物标志物研究仍需进一步深入。

四、cGVHD 的预防

GVHD 的预防应视为整体进行统筹,这意味着从移植准备开始就会采取一系列措施来降低 GVHD 的发生风险,包括选择合适的移植物、免疫抑制剂的应用、第三方细胞辅助移植等措施。随着移植技术的进步,人类白细胞抗原 (HLA) 单倍体造血干细胞移植 (haplo-HSCT) GVHD 发生率及严重程度得到有效控制;GVHD 的预防也形成了以抗胸腺细胞球蛋白 (ATG) 为中心的“北京”方案和以移植后环磷酰胺 (PTCy) 为代表的“巴尔的摩”方案。近年来,有研究尝试将两种方案进行有机融合,在 haplo-HSCT 中采用低剂量 ATG 联合 PTCy 方案,患者 2 年总生存率、无病生存率和无 GVHD 无复发生存率均显著提高^[30]。有研究发现针对女性供体和旁系亲属供者的 haplo-HSCT,低剂量 ATG/PTCy 较标准 ATG 可进一步降低 aGVHD/cGVHD 发病率^[31]。也有研究尝试输注第三方细胞预防 GVHD, haplo-HSCT 联合非血缘脐带血移植表现出更快的中性粒细胞、T 细胞重建,达到改善移植患者生存的目的^[32];haplo-HSCT 联合联合间充质干细胞 (MSCs) 同样可降低 cGVHD 的发生率和严重程度^[33],值得临床应用。

五、cGVHD 的治疗

1. 治疗原则:cGVHD 具有复杂、个体差异大和顽固难治的特点,确定治疗原则非常重要。不是所有 cGVHD 的患者确诊后均需进行全身治疗。建议根据美国国立卫生研究院 (NIH) cGVHD 的临床评估结果,

轻度患者可观察或进行局部治疗;受累器官 ≥ 3 个或单个器官受累 > 2 分的中、重度患者需行全身治疗^[3]。

2. 一线治疗:目前观点仍是以皮质类固醇激素 \pm 钙调抑制剂治疗为主。有研究尝试将其他免疫抑制剂添加到皮质类固醇激素中作为一线 cGVHD 治疗,但治疗反应率没有显著提高^[34-35]。因此,对于“激素 + X”的一线治疗模式,建议开展进一步的临床研究。如一线治疗取得效果,cGVHD 的症状得到有效控制,激素剂量应逐渐减少。尽管没有统一的减量方案,但建议遵循缓慢减量、足够疗程的原则,并尽量使用能够控制症状的最小剂量^[36]。儿童 cGVHD 的初始治疗,芦可替尼联合激素显示出快速起效和良好的耐受性,特别对关节、肝脏和肺部受累 cGVHD 疗效显著^[37]。

3. 二线治疗:一线治疗如未达到预期治疗效果,可考虑采用二线治疗方案。但是目前尚无标准的二线治疗方案,具体如何用药要结合患者情况和医生经验进行具体分析,也可结合靶器官和个体化特点尝试对症的药物^[3]。目前,二线常用药物包括芦可替尼、西罗莫司、伊布替尼、伊马替尼、甲氨蝶呤等。芦可替尼是一种 JAK1/2 抑制剂,通过抑制 JAK1/2 信号转导,减少供者效应 T 细胞增殖、抑制促炎性细胞因子生成、介导抗原呈递细胞功能损伤来治疗 cGVHD。在 III 期临床研究中,芦可替尼治疗患者的中位无失败生存期 (FFS) 显著高于对照组 (38.4 个月比 5.7 个月),且芦可替尼组患者维持 3 年缓解持续时间 (DOR) 的概率为 59.6%,亦显著高于最佳可用疗法组 (26.7%),这些数据均表明芦可替尼治疗可更好地控制 cGVHD^[38]。贝舒地尔是一种 ROCK2 抑制剂,通过调节 ROCK2 信号通路来达到治疗 cGVHD 的目的。在一项开放标签、多中心、II 期临床研究中,贝舒地尔被证明是治疗 cGVHD 的有效方法^[39]。其在治疗关节和筋膜受累 cGVHD 患者中疗效显著,反应率高达 77.8%;对于上消化道受累患者,其治疗反应率为 66.7%^[40-41]。在 III 期临床研究发现,贝舒地尔治疗的中位持续时间达到 13.8 个月,总体最佳缓解 (BOR) 率为 85.7%,66.7% 患者糖皮质激素使用剂量减少^[42]。

4. cGVHD 治疗新进展:近年来,在原有 cGVHD 一线、二线治疗基础上,各移植中心尝试使用 2 ~ 3 种作用机制不同药物联合治疗模式,如小剂量甲氨蝶呤 + 类固醇、伊布替尼 + 类固醇、环磷酰胺 + 他克莫司 + 吗替麦考酚酯,均显示出较好治疗效果^[43-44]。新药在 cGVHD 治疗领域也崭露头角:艾克利单抗 (Axatilimab) 是一种高亲和力的人源化 IgG4 单克隆抗体,其作用机制在于识别并阻断集落刺激因子 1 受体 (CSF-1R) 上的配体结合域,从而有效抑制单核细胞的活化;临床研

究显示,其治疗 cGVHD 的客观缓解率达到 82%^[41]。福坦替尼 (Fostamatinib) 是一种口服酪氨酸激酶 (SYK) 抑制剂,总缓解率为 77%^[45]。阿克替利单抗是一种人源化单克隆抗体,可抑制 CSF-1R 信号传导并抑制巨噬细胞发育,可能在 cGVHD 的治疗中发挥作用^[46];阿巴西普 (Abatacept) 是一种选择性共刺激调节剂,由人类细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 (CTLA)-4 的胞外结构域组成,免疫相关研究表明,接受阿巴西普治疗后,所有患者 IL-1 α 、IL-21 和 TNF- α 均有所下降,CD4⁺T 细胞中进程性细胞死亡蛋白 1 的表达也有所下降,表明该药物对免疫微环境有影响^[47]。另外有研究表明,阿巴西普不仅抑制 T 细胞介导的效应功能,且通过其对 T 滤泡辅助细胞的影响,B 细胞活化也受到抑制。上述研究结果均表明阿巴西普是治疗 cGVHD 的一种有前途的治疗策略。

嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 疗法在难治/复发性 B 淋巴细胞白血病、B 细胞淋巴瘤和多发性骨髓瘤中均得到广泛应用。近期,靶向 CD7 CAR-T 疗法也显示出良好的治疗效果。该项研究同时表明利用同种异体 CD7 CAR-T 疗法为 allo-HSCT 的成功植入、GVHD 控制及 CAR-T 的续存创造了特定条件,从而为 allo-HSCT 开辟了新的治疗模式^[48]。

间充质基质细胞 (MSCs) 因其具有强大的免疫调节特性而成为一种很有发展前景的预防及治疗 cGVHD 的疗法^[49]。MSCs 可抑制 T 细胞反应, Breg、树突状细胞和 NK 细胞的功能^[50]。有研究表明,外泌体可介导 MSCs 的旁分泌作用,以发挥外泌体的免疫调节和再生作用^[53]。MSCs 衍生外泌体 (MSCs-exo) 通过抑制致病性 T 细胞的 IL-17 表达和诱导调节细胞的 IL-10 表达表现出了明显的免疫调节作用,为基于无细胞 MSCs cGVHD 治疗提供了理论依据,但是具体如何实施有待进一步研究^[51]。

5. 潜在的治疗靶点及新药开发:cGVHD 的治疗远未被满足。潜在治疗靶点的探索以及新药的开 发一直在路上。有研究表明,蛋白精氨酸甲基转移酶 1 (PRMT1) 对 T 细胞和 B 细胞的分化和增殖至关重要。cGVHD 患者和小鼠的 CD4⁺T 细胞和 B 细胞中 PRMT1 表达上调。预防性使用 PRMT1 抑制剂通过降低 Th17 细胞、生发中心 B 细胞和浆细胞百分比,达到治疗 cGVHD 目的。活化蛋白 C (APC) 可降低 cGVHD 小鼠模型中肺部合并症的严重程度。其对 cGVHD 的保护作用是由 T 淋巴细胞上蛋白酶激活受体 1 (PAR1) 的偏向信号传导介导^[52],且独立于其抗凝作用外。这一研究提示 APC 靶点在 cGVHD 治疗中可能的潜在价值。

六、cGVHD 的 QoL 评估

cGVHD 是一个迁延时间长、对患者影响大、治疗手段繁复的慢性疾病,甚至需要终身治疗。对患者进行准确的 QoL 评估有助于提高 cGVHD 治疗效果,改善患者治疗体验。

1. cGVHD 经典 QoL 评估方法:健康相关 (HR) QoL 和症状是两个常用的 cGVHD 患者报告结局 (PRO) 指标。目前,已有一些工具被开发并用于 cGVHD 的评估验证。其中,李氏症状量表 (LSS) 被认为是唯一经过验证的专门针对 cGVHD 的测量工具。此外,简明健康状况调查问卷 (SF-36/12) 量表和癌症治疗功能评估-骨髓移植 (FACT-BMT) 量表也被 NIH 工作组推荐作为反应测量工具^[53]。除此以外,其他一些量表如人体活动概况 (HAP)、患者报告结局测量信息系统 (PROMIS) Global、癌症治疗功能评估通用版 (FACT-G)、NIH 患者自报整体 11 分制 (NIH PRO 11point-Scale) 和欧洲多维健康 5 水平版 (EQ-5D-5L) 量表等,也正在 cGVHD 患者群体中进行开发和验证^[54]。这些工具的目的是更全面地评估和理解 cGVHD 对患者 QoL 的影响,从而指导更有效的治疗和管理策略。

2. cGVHD 评估新进展:成功治疗 cGVHD 通常需要长期全身治疗 (ST)。持久停用 ST 反映了活动性 cGVHD 的持续缓解。ST 的持久停药定义为停用 ST 12 个月或更长时间。cGVHD 可能更像是一种没有解决的持续自身免疫性疾病。以这种方式看待 cGVHD 对更新其管理模式和开发治疗新药具有重要意义。NIH 在一项 cGVHD 患者 QoL 测量值的调查中发现, PROMIS 指标在判断是否患有 cGVHD 或 cGVHD 是否治愈方面表现良好,可用来代替 SF-36 量表^[55]。这项调查还发现中/重度 cGVHD 患者的 QoL 和功能状态明显受损, PROMIS 指标能够检测出 cGVHD 患者 QoL 的变化。由此提示,免费提供、简洁和灵活的 PROMIS Global Health 和 PROMIS-29 指标在获取 cGVHD 患者 QoL 和功能状态方面意义重大^[56]。另一项 NIH 调查结果显示,患者报告的 6 个月反应与随后的无失败生存率显著相关。在多变量分析中,眼睛、口腔和肺部的 cGVHD 表现与 6 个月患者报告的反应有显著相关性,且与 SF-36 量表一般健康和角色身体领域的变化及 Lee 症状评分皮肤和眼睛的变化有显著相关性。基于这些发现,患者报告的反应被视为 cGVHD 临床试验和药物开发中的重要补充终点^[57]。

多学科团队干预计划有助于从不同角度对 cGVHD 患者受累器官和严重程度进行充分评价,并给

予充分的康复和治疗。同时,也表明 cGVHD 患者是一个具有复杂医疗和社会心理护理需求的群体,其参与多学科团队的干预研究是可行的,同时该研究也是改善 QoL 和情绪的重要方式^[57]。

七、cGVHD 诊治展望

随着研究的不断深入和医学的进步,cGVHD 的防治正朝着精准、个体化的方向发展,未来研究将聚焦于特异性生物标志物探索、精准个体化靶向防治、细胞免疫治疗、抗纤维化治疗、多学科协作诊治和 QoL 评估等方面。随着 cGVHD 相关临床研究结果的公布,cGVHD 的防治必将更加精准、规范和全面。

参 考 文 献

- [1] Xu L, Chen H, Chen J, et al. The consensus on indications, conditioning regimen, and donor selection of allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematological diseases in China-recommendations from the Chinese Society of Hematology [J]. J Hematol Oncol, 2018, 11 (1): 33.
- [2] Wang Y, Chen H, Chen J, et al. The consensus on the monitoring, treatment, and prevention of leukemia relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in China [J]. Cancer Lett, 2018, 438: 63-75.
- [3] 中华医学会血液学分会造血干细胞应用学组. 慢性移植抗宿主病(cGVHD)诊断与治疗中国专家共识(2024 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2024, 45 (8): 713-726.
- [4] 宋阿霞, 姜尔烈, 韩明哲. 慢性移植抗宿主病发病机制的研究进展 [J]. 国际输血及血液学杂志, 2008, 31 (4): 347-350.
- [5] Li X, Gao Q, Feng Y, et al. Developing role of B cells in the pathogenesis and treatment of chronic GVHD [J]. Haematol, 2019, 184 (3): 323-336.
- [6] Bejanyan N, Brunstein CG, Cao Q, et al. Delayed immune reconstitution after allogeneic transplantation increases the risks of mortality and chronic GVHD [J]. Blood Adv, 2018, 2 (8): 909-922.
- [7] Lortan JE, Rochfort NC, el-Tumi M, et al. Autoantibodies after bone marrow transplantation in children with genetic disorders: relation to chronic graft-versus-host disease [J]. Bone Marrow Transplant, 1992, 9 (5): 325-330.
- [8] Zorn E, Miklos DB, Floyd BH, et al. Minor histocompatibility antigen DBY elicits a coordinated B and T cell response after allogeneic stem cell transplantation [J]. J Exp Med, 2004, 199 (8): 1133-1142.
- [9] Miklos DB, Kim HT, Zorn E, et al. Antibody response to DBY minor histocompatibility antigen is induced after allogeneic stem cell transplantation and in healthy female donors [J]. Blood, 2004, 103 (1): 353-359.
- [10] Miklos DB, Kim HT, Miller KH, et al. Anti-body responses to H-Y minor histocompatibility antigens correlate with chronic graft-versus-host disease and disease remission [J]. Blood, 2005, 105 (7): 2973-2978.
- [11] Okamoto M, Okano A, Akamatsu S, et al. Rituximab is effective for steroid-refractory sclerodermatous chronic graft-versus-host disease [J]. Leukemia, 2006, 20 (1): 172-173.
- [12] Gloude NJ, Khandelwal P, Luebbering N, et al. Circulating dsDNA, endothelial injury, and complement activation in thrombotic microangiopathy and GVHD [J]. Blood, 2017, 130 (10): 1259-1266.
- [13] Matthews NC, Burton CS, Alfred A. Low-density neutrophils in chronic graft versus host disease (cGVHD) are primarily immature CD10- and enhance T cell activation [J]. Clin Exp Immuno, 2021, 205 (2): 257-273.
- [14] Ni M, Wang L, Yang M, et al. Shaping of CD56bri Natural Killer Cells in Patients With Steroid-Refractory/Resistant Acute Graft-vs.-Host Disease via Extracorporeal Photopheresis [J]. Front Immunol, 2019, 10: 547.
- [15] McQuaid SL, Loughran ST, Power PA, et al. Low-dose IL-2 induces CD56bright NK regulation of T cells via Nkp44 and Nkp46 [J]. Clin Exp Immunol, 2020, 200 (3): 228-241.
- [16] Divito SJ, Aasebø AT, Matos TR, et al. Peripheral host T cells survive hematopoietic stem cell transplantation and promote graft-versus-host disease [J]. J Clin Invest, 2020, 130 (9): 4624-4636.
- [17] Tsubokura Y, Yoshimura H, Satake A, et al. Early administration of lenalidomide after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation suppresses graft-versus-host disease by inhibiting T-cell migration to the gastrointestinal tract [J]. Immun Inflamm Dis, 2022, 10 (9): e688.
- [18] Kong X, Zeng D, Wu X, et al. Tissue-resident PSGL1lo CD4+ T cells promote B cell differentiation and chronic graft-versus-host disease-associated autoimmunity [J]. J Clin Invest, 2021, 131 (1): e135468.
- [19] 吕康康, 徐蜜蜜, 杜园园, 等. Tfh 细胞和 B 细胞在人慢性移植抗

- 宿主病中的作用及机制 [J]. 中国实验血液学杂志, 2022, 30 (2): 593-599.
- [20] MacDonald KP, Blazar BR, Hill GR. Cytokine mediators of chronic graft-versus-host disease [J]. J Clin Invest, 2017, 127 (7): 2452-2463.
 - [21] 胥书惠, 满艳, 赵进莲, 等. 慢性移植抗宿主病的发病机制和治疗前景 [J]. 中国实验血液学杂志, 2024, 32 (2): 647-652.
 - [22] Frank MJ, Hossain NM, Bukhari A, et al. Monitoring of Circulating Tumor DNA Improves Early Relapse Detection After Axicabtagene Ciloleucel Infusion in Large B-Cell Lymphoma: Results of a Prospective Multi-Institutional Trial [J]. J Clin Oncol, 2021, 39 (27): 3034-3043.
 - [23] Strobl J, Pandey RV, Krausgruber T, et al. Long-term skin-resident memory T cells proliferate in situ and are involved in human graft-versus-host disease [J]. Sci Transl Med, 2020, 12 (570): eabb7028.
 - [24] Matos TR, Hirakawa M, Alho AC, et al. Maturation and Phenotypic Heterogeneity of Human CD4+ Regulatory T Cells From Birth to Adulthood and After Allogeneic Stem Cell Transplantation [J]. Front Immunol, 2021, 11: 570550.
 - [25] Buxbaum NP. BAD (FF) to the bone: misbehaving B cells in cGVHD [J]. Blood, 2021, 137 (18): 2426-2427.
 - [26] Kolupaev OV, Dant TA, Bommasamy H, et al. Impaired bone marrow B-cell development in mice with a bronchiolitis obliterans model of cGVHD [J]. Blood Adv, 2018, 2 (18): 2307-2319.
 - [27] Li X, Gao Q, Feng Y, et al. Developing role of B cells in the pathogenesis and treatment of chronic GVHD [J]. Haematol, 2019, 184 (3): 323-336.
 - [28] Ji R, Li Y, Huang R, et al. Recent advances and research progress in biomarkers for chronic graft versus host disease [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2023, 186: 103993.
 - [29] Buxbaum NP, Socié G, Hill GR, et al. Chronic GvHD NIH Consensus Project Biology Task Force: evolving path to personalized treatment of chronic GVHD [J]. Blood Adv, 2023, 7 (17): 4886-4902.
 - [30] Zhang W, Gui R, Zu Y, et al. Reduced-dose post-transplant cyclophosphamide plus low-dose post-transplant anti-thymocyte globulin as graft-versus-host disease prophylaxis with fludarabine-busulfan-cytarabine conditioning in haploidentical peripheral blood stem cell transplantation: A multicenter, randomized controlled clinical trial [J]. Br J Haematol, 2023, 200 (2): 210-221.
 - [31] Wang Y, Wu DP, Liu QF, et al. Low-dose post-transplant cyclophosphamide and anti-thymocyte globulin as an effective strategy for GVHD prevention in haploidentical patients [J]. Hematol Oncol, 2019, 12 (1): 88.
 - [32] Zhou B, Chen J, Liu T, et al. Haploidentical hematopoietic cell transplantation with or without an unrelated cord blood unit for adult acute myeloid leukemia: a multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial [J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9 (1): 108.
 - [33] Huang R, Chen T, Wang S, et al. Mesenchymal Stem Cells for Prophylaxis of Chronic Graft-vs-Host Disease After Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplant: An Open-Label Randomized Clinical Trial [J]. JAMA Oncol, 2024, 10 (2): 220-226.
 - [34] Miklos DB, Abu Zaid M, Cooney JP, et al. Ibrutinib for First-Line Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease: Results From the Randomized Phase III iNTEGRATE Study [J]. Clin Oncol, 2023, 41 (10): 1876-1887.
 - [35] Zeiser R, Socie G, Schroeder MA, et al. Efficacy and safety of itacitinib versus placebo in combination with corticosteroids for initial treatment of acute graft-versus-host disease (GRAVITAS-301): a randomised, multicentre, double-blind, phase 3 trial [J]. Lancet Haematol, 2022, 9 (1): e14-e25.
 - [36] Senjo H, Harada S, Kubota SI, et al. Calcineurin inhibitor inhibits tolerance induction by suppressing terminal exhaustion of donor T cells after allo-HCT [J]. Blood, 2023, 142 (5): 477-492.
 - [37] Wang YM, Teusink-Cross A, Elborai Y, et al. Ruxolitinib for the Treatment of Chronic GVHD and Overlap Syndrome in Children and Young Adults [J]. Transplantation, 2022, 106 (2): 412-419.
 - [38] Robert Zeiser, Domenico Russo, Ron Ram, et al. Lee, Takanori Teshima, Franco Locatelli; Ruxolitinib in Patients With Chronic Graft-Versus-Host Disease: 3-Year Final Analysis of Efficacy and Safety From the Phase III REACH3 Study [J]. Blood, 2023, 142 (Supplement 1): 654.
 - [39] Wang Y, Wu D, Zhang X, et al. A phase II study of belumosudil for chronic graft-versus-host disease in patients who failed at least one line of systemic therapy in China [J]. BMC Med, 2024, 22 (1): 142.
 - [40] Jagasia M, Lazaryan A, Bachier CR, et al. ROCK2 Inhibition With Belumosudil (KD025) for the Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease [J]. J Clin Oncol, 2021, 39 (17): 1888-1898.
 - [41] Kitko CL, Arora M, DeFilipp Z, et al. Axatilimab for Chronic Graft-Versus-Host Disease After Failure of at Least Two Prior Systemic Therapies: Results of a Phase I / II Study [J]. J Clin Oncol, 2023, 41 (10): 1864-1875.
 - [42] Inamoto Y, Kato K, Kawakita T, et al. An open-label study of belumosudil, a selective ROCK2 inhibitor, as second or subsequent line of therapy for steroid-dependent/steroid-resistant chronic GVHD [J]. Am J Hematol, 2024. [Epub ahead of print]



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.09.004

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.09.004

· 综述与讲座 ·

造血干细胞移植后长期生存患者的生活质量研究进展

张潇予 张荣莉 姜尔烈

[摘要] 造血干细胞移植(HSCT)目前作为恶性血液疾病及部分骨髓衰竭性疾病的重要治疗方法,为血液病患者提供了长期无病生存的机会。随着近年来 HSCT 技术的进展,移植后患者长期生存较前获得显著改善。除总生存率、无病生存率及治疗相关死亡率等常用客观指标外,移植后生活质量(QoL)评分可以更加真实地反映患者生存状况,目前被移植医生广泛关注,并用于系统性评估移植疗效的重要指标。因此,对移植后长期生存者进行终身随访,筛查和管理移植后长期合并症极为必要。

[关键词] 造血干细胞移植; 生活质量; 移植后合并症

[中图分类号] R733

[文献标识码] A

造血干细胞移植(HSCT)目前作为恶性血液疾病以及骨髓衰竭性疾病的重要治疗方法,为血液病患者提供了长期无病生存的机会^[1]。近年来,随着 HSCT 技术的进展,移植后患者长期生存较前显著提高。文献报道约 80% 患者在移植后可获得长期生存;生存 2 年

以上且无原发病复发^[2]。除移植后早期合并症外,移植后长期生存者也存在心血管系统疾病、呼吸系统疾病、骨质疏松、内分泌疾病、二次肿瘤等合并症的风险,这些合并症的发生情况均会影响患者移植后生活质量(QoL)。故而除总生存率、无病生存率及治疗相关死亡率等常用客观指标外,移植后 QoL 评分通过更加真实地反映患者生存状况,目前已被移植医生广泛关注,且是用于系统性评估移植疗效的重要指标^[3-5]。对此,我国移植后患者长期管理专家共识已明确提出,应对移植后长期生存者进行终身随访,筛查和管理移植后长期合并症极为必要^[3]。

近年来越来越多的临床文献报道了移植后 QoL

基金项目:细胞生态海河实验室创新基金资助项目(HH22KYZX0034)
作者单位:300201 天津,中国医学科学院血液病医院 中国医学科学院血液学研究所 实验血液学国家重点实验室 国家血液系统疾病临床医学研究中心 细胞生态海河实验室;天津医学健康研究院(张潇予、张荣莉、姜尔烈)
通讯作者:张荣莉, E-mail: zhangrongli@ihcams.ac.cn; 姜尔烈, E-mail: jiangierlie@ihcams.ac.cn

- [43] Miklos DB, Abu Zaid M, Cooney JP, et al. Ibrutinib for First-Line Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease: Results From the Randomized Phase III INTEGRATE Study [J]. J Clin Oncol, 2023, 41 (10): 1876-1887.
- [44] Bolaños-Meade J, Hamadani M, Wu J, et al. Post-Transplantation Cyclophosphamide-Based Graft-versus-Host Disease Prophylaxis [J]. N Engl J Med, 2023, 388 (25): 2338-2348.
- [45] Du J, Paz K, Flynn R, et al. Pirfenidone ameliorates murine chronic GVHD through inhibition of macrophage infiltration and TGF- β production [J]. Blood, 2017, 129 (18): 2570-2580.
- [46] Ono R, Watanabe T, Kawakami E, et al. Co-activation of macrophages and T cells contribute to chronic GVHD in human IL-6 transgenic humanised mouse model [J]. EBioMedicine, 2019, 41: 584-596.
- [47] Koshy AG, Kim HT, Liegel J, et al. Phase 2 clinical trial evaluating abatacept in patients with steroid-refractory chronic graft-versus-host disease [J]. Blood, 2023, 141 (24): 2932-2943.
- [48] Hu Y, Zhang M, Yang T, et al. Sequential CD7 CAR T-Cell Therapy and Allogeneic HSCT without GVHD Prophylaxis [J]. N Engl J Med, 2024, 390 (16): 1467-1480.
- [49] Kadri N, Amu S, Iacobaeus E, et al. Current perspectives on mesenchymal stromal cell therapy for graft versus host disease [J]. Cell Mol Immunol, 2023, 20 (6): 613-625.
- [50] Ghannam S, Bouffi C, Djouad F, et al. Immunosuppression by mesenchymal stem cells: mechanisms and clinical applications [J]. Stem Cell Res Ther, 2010, 1 (1): 2.

- [51] Lai P, Chen X, Guo L, et al. A potent immunomodulatory role of exosomes derived from mesenchymal stromal cells in preventing Cgvhd [J]. J Hematol Oncol, 2018, 11 (1): 135.
- [52] Kurosawa S, Oshima K, Yamaguchi T, et al. Quality of Life after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation According to Affected Organ and Severity of Chronic Graft-versus-Host Disease [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2017, 23 (10): 1749-1758.
- [53] Kilgour JM, Wali G, Gibbons E, et al. Systematic Review of Patient-Reported Outcome Measures in Graft-versus-Host Disease [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2020, 26 (5): e113-e127.
- [54] Lee SJ, Nguyen TD, Onstad L, et al. Success of immunosuppressive treatments in patients with chronic graft-versus-host disease [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2018, 24 (3): 555-562.
- [55] Shaw BE, Syrjala KL, Onstad LE, et al. PROMIS measures can be used to assess symptoms and function in long-term hematopoietic cell transplantation survivors [J]. Cancer, 2018, 124 (4): 841-849.
- [56] Greinix HT. Patient-reported treatment response in chronic graft-versus-host disease [J]. Haematologica, 2024, 109 (1): 11-12.
- [57] Nelson AM, Yang D, Jagielo AD, et al. Group Coping Intervention in Patients With Chronic Graft-Versus-Host Disease: A Pilot Randomized Clinical Trial [J]. Natl Compr Canc Netw, 2024, 22 (1): 34-42.

(收稿日期:2024-08-21)

(本文编辑:高婷)