

HLA半相合异基因外周血造血干细胞移植治疗AA克隆演变继发MDS疗效分析

黄菲, 张 闰, 缪扣荣, 吴汉新, 沈文怡*, 陆 化*

南京医科大学第一附属医院血液科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的: 回顾性分析应用HLA半相合异基因外周血造血干细胞移植(haploidentical hematopoietic stem cell transplantation, haplo-HSCT)治疗再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)克隆演变继发骨髓增生异常综合征(secondary myelodysplastic syndrome, sMDS)的疗效和安全性。方法: 本中心5例AA患者经强化免疫抑制治疗后演变为sMDS, 均采用haplo-HSCT, 观察植入情况, 移植抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)、移植相关并发症和移植相关病死率(transplant related mortality, TRM)、总体生存(overall survival, OS)时间等。结果: 5例中位OS时间63个月(41.9~149.3个月), 移植后中位OS时间12.9个月(2.4~36.5个月), 1年累积生存率60%, TRM 40%。移植后粒系植入时间18 d(14~22 d), 血小板植入时间21 d(15~65 d), 总植入率100%。60%(3/5)患者发生I~III度急性移植抗宿主病(acute graft versus host disease, aGVHD), 无IV度aGVHD发生, 20%(1/5)患者发生慢性移植抗宿主病(chronic graft versus host disease, cGVHD)。中位随访时间63个月(41.9~149.3个月)。结论: 在无合适HLA相合供者情况下, haplo-HSCT可作为AA演变MDS患者的有效治疗策略。

[关键词] 再生障碍性贫血; 克隆演变; 骨髓增生异常综合征; HLA半相合异基因外周血造血干细胞移植

[中图分类号] R556.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2018)09-1269-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20180919

Efficiency and safety of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome evolved from aplastic anemia

Huang Fei, Zhang Run, Miao Kourong, Wu Hanxin, Shen Wenyi*, Lu Hua*

Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of NMU, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** To evaluate the efficiency and safety of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation (haplo-HSCT) for treatment of secondary myelodysplastic syndrome (sMDS) after AA. **Methods:** Evaluation of therapeutic effect, incidence rate of aGVHD and cGVHD, complications and overall survival (OS) of 5 AA post MDS patients who received haplo-HSCT in this center, and compared with other treatments for sMDS evolved from AA. **Results:** Among 5 patients, median OS was 63 months (range from 41.9 to 149.3 months), OS after HSCT was 12.9 months (range from 2.4 to 36.5 months). 1-year event free survival was 60%. All patients achieved neutrophil and platelet engraftment at a median of 18 days (range from 14 to 22 days) and 21 days (range from 15 to 65 days) respectively. 3 occurred I~III° acute graft versus host disease (aGVHD), and 1 with chronic graft versus host disease (cGVHD). Median follow-up was 63 months (range from 41.9 to 149.3 months). **Conclusion:** The haplo-HSCT can be an option for sMDS from AA patients in case of an HLA-identical donor is not available.

[Key words] aplastic anemia; clonal evolution; myelodysplastic syndrome; haploidentical hematopoietic stem cell transplantation

[Acta Univ Med Nanjing, 2018, 38(09): 1269-1274]

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金(81400079); 江苏省卫计委项目(Z201402); 江苏省科教强卫工程医学青年人才(QNRC2016565); 江苏省六大人才高峰(WSN-026)

*通信作者 (Corresponding author), E-mail: bangbangswy@163.com; luhua@aliyun.com

作为一种主要由免疫介导的骨髓衰竭性疾病, 再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)在临床上很难与低增生骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)相鉴别。HLA全相合同胞供者来源造血干细胞移植作为儿童和年轻AA患者的一线治

疗方案,5年总体生存(overall survival, OS)率在20岁以下患者中可达到82%,20~40岁为72%,40岁以上为53%^[1]。以抗人胸腺/淋巴细胞球蛋白(antithymocyte globulin, ATG)和环孢素A(cyclosporine A, CSA)为基础的强化免疫抑制治疗作为无同胞供者重型AA(severe AA, SAA)的一线治疗,5年总体反应率为50%~70%,但最终仍有30%的患者复发^[2],且有一部分AA发生克隆演变进展为MDS等恶性血液病,对于这部分患者后续尽早采用异基因造血干细胞移植可能是改善患者预后的唯一选择。鉴于目前尚无HLA半相合异基因外周血造血干细胞移植(haplo-identical hematopoietic stem cell transplantation, haplo-HSCT)对于AA演变继发骨髓增生异常综合征(secondary myelodysplastic syndrome, sMDS)病例的有效性和安全性的大宗报道,本研究对本中心2006—2017年间haplo-HSCT治疗5例AA演变sMDS病例疗效回顾性分析如下。

1 对象和方法

1.1 对象

回顾性分析2006年1月—2017年12月在本中心初诊为AA的患者5例,初诊时骨髓形态、骨髓活检病理、染色体FISH检测、流式细胞术及分子生物学分析均未发现骨髓发育异常和克隆性造血证据,根据维也纳MDS诊断标准排除MDS及意义未明的特发性血细胞减少症、意义未明的特发性骨髓发育异常、意义未明的克隆性造血、意义未明的克隆性血细胞减少症^[3]。诊断标准参照AA诊断与治疗中国专家共识(2017年版)^[4],均符合诊断标准。其中3例初始给予免疫抑制治疗(immunosuppressive treatment, IST):抗胸腺细胞球蛋白(ATG)联合环孢素(CSA)、2例给予CSA口服辅以刺激造血、输血等对症支持,确认MDS至移植中位时间为4个月(2~26个月)。MDS诊断标准参照MDS诊断与治疗中国专家共识(2014年版),诊断分型参照MDS2016年WHO修订分型,预后参照国际预后评分系统(international prognostic scoring system, IPSS)积分进行危险分层^[5]。5例患者均无HLA全相合同胞供者和无关供者,单倍体相合供者4例,HLA 5/10相合1例进行亲缘间haplo-HSCT,所有供受者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 外周血干细胞动员和采集

所有供者给予粒细胞集落刺激因子(granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF)动员,具体为

5 $\mu\text{g}/\text{kg}$,皮下注射,1次/12 h,连续5 d,第5天最后1次G-CSF动员完成后用干细胞采集应用血细胞分离机(COBE Spectra公司,美国)采集外周血干细胞,采集物中单个核细胞计数为 $(6.92\sim 15.43)\times 10^8$ 个/kg,CD34⁺计数为 $(2.36\sim 16.70)\times 10^6$ 个/kg。

1.2.2 预处理方案

病例1和病例5:mBuCY-ATG方案,具体为:白消安注射液(BU):3.2 mg/(kg·d),-9~-7 d;环磷酰胺(CY):45 mg/(kg·d),-4~-3 d;阿糖胞苷(Ara-C)2 g/m²,1次/12 h,-6~-5 d;兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白注射液(ATG)2.5 mg/(kg·d),-4~+1 d。病例2:mBuCY-ATG方案+地西他滨(DAC),其中DAC 10 mg/(kg·d),-11~-7 d。病例3:FluCy-ATG-F方案,其中Cy 1 g/d,-6~-3 d,氟达拉滨(Flu)50 mg/d,-6~-3 d;费森尤斯生产的兔抗淋巴细胞球蛋白(ATG-F)300 mg/d,-5~-2 d。病例4:mBuCY-ATG方案+克拉屈滨预处理,其中克拉屈滨 30 mg/d,-6~-5 d。ATG-G共1 120 mg分4 d使用,-5 d起。

1.2.3 移植抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)预防及支持治疗

患者输入的干细胞均未进行去除T淋巴细胞及其他处理,预防GVHD采用CSA 3 mg/(kg·d),-9 d起(非清髓-7 d起,病例4、5为-10 d起);甲氨喋呤 15 mg/m²,+1 d(10 mg/m²)+3 d,+6 d,+11 d;麦考酚吗乙酯(MMF)1 g/d,-9 d起(非清髓-7 d起,病例4、5为1.5 g,1次/12 h,-7 d起);CD25单抗 20 mg,d0,+4 d;德巴金 0.5 g,1次/8 h,-11~-5 d预防癫痫。治疗均在百级层流病房,移植前供受者检测巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV),造血重建后应用阿昔洛韦预防CMV感染,感染后予更昔洛韦和大剂量丙种球蛋白治疗。移植预处理开始至移植后30 d口服熊去氧胆酸预防肝静脉阻塞综合征,每周口服甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲基恶唑与氟康唑预防感染。移植后第1天起给予G-CSF直至中性粒细胞达到 0.5×10^9 个/L,稳定3 d后停药。移植后血红蛋白 <80 g/L,血小板 $<20\times 10^9$ 个/L或有出血倾向时,输注经射线照射的红细胞和血小板悬液。

1.2.4 植入证据的检测

性别不同供受者应用荧光原位杂交(FISH)技术检测X和Y染色体;对性别相同供受者应用PCR检测短片段串联重复(short tandem repeat, STR)。移植后连续3 d中性粒细胞 $\geq 0.5\times 10^9$ 个/L,连续7 d不输注情况下血小板 $\geq 20\times 10^9$ 个/L为造血重建。性染色体转变、STR转为供者型或血型转变均为移植

物存活证据。

1.3 统计学方法

通过门诊和电话随访,随访截止日期为2018年4月6日。以Kaplan-Meier方法进行生存分析,用累计发生率统计造血重建、急性移植物抗宿主病(acute graft versus host disease, aGVHD, 定义为移植后100 d内发生的移植物抗宿主病,靶器官分级参照Thomas分度法,总分度参照Glucksberg分度)、慢性移植物抗宿主病(chronic graft versus host disease, cGVHD, 定义为移植后100 d后出现的慢性移植物抗宿主病特征,分度参照美国国立卫生研究院共识^[6])、移植相关并发症和移植相关病死率(transplant related modify, TRM)等。

2 结果

2.1 造血重建和GVHD

5例患者的基本特征详见表1。患者年龄均小于50岁,中位年龄为28岁(6~40岁)。2例演变为MDS后根据IPSS预后评分为高危,均给予去甲基化药物地西他滨(decitabine, DAC)单药移植前桥接治疗,随后给予haplo-HSCT。其余3例IPSS评分为中危-1,给予haplo-HSCT,确诊MDS至移植中位时间为4个月(2~26个月)。移植方案详见表2。

5例中,中性粒细胞植入中位时间为18 d(14~22 d),血小板植入中位时间为21 d(15~65 d),总植入率100%。60%(3/5)患者发生I~Ⅲ度aGVHD,无

表1 患者特征

Table 1 Patient characteristics

病例	初诊年龄(岁)	性别	IST	IST治疗反应	演变时间(月)	sMDS核型及突变	FBA亚型	IPSS	移植前合并症
1	7	男	ATG/CSA	无效	22.73	-7	MDS-U	高危	腹股沟疝
2	5	女	ATG/CSA	无效	13.30	IDH2	RCUD	中危-1	CMV/EB感染
3	30	女	CSA	无效	119.53	TET2	RCMD	中危-1	脂肪肝
4	26	男	ATG/CSA	无效	27.17	-7/TET2/RUNX1/KRAS	MDS-EB-1	高危	无
5	18	女	CSA	无效	90.33	RUNX1/DNMT3A、NPM1/TET2	RCUD	中危-1	无

表2 移植过程和结果

Table 2 Procedure and outcome of transplantation

病例	移植时年龄(岁)	MDS-移植时间(月)	移植前治疗	供者	预处理方案	GVHD预防	CD34 ⁺ ($\times 10^6$ 个/kg)	MSCs/UC	aGVHD	cGVHD	EFS(月)	结局
1	10	4	DAC	父亲	Bu/CY/Ara-C/ATG	CSA/MTX/MMF/CD25单抗	13.10	MSCs	I度	无	36.50	存活
2	6	2	无	父亲	BU/CY/Ara-C/DAC/ATG-F	CSA/MTX/MMF/CD25单抗	16.70	UC	无	无	29.63	存活
3	40	8	无	弟弟	Flu/CY/ATG	CSA(FK506)/MTX/MMF/CD25单抗	11.42	UC+MSCs	Ⅱ度	中度慢性排异	5.83	死亡
4	28	2	DAC	父亲	Bu/CY/Ara-C/克拉屈滨/ATG	CSA/MTX/MMF/CD25单抗/B	2.36	UC	无	无	12.90	存活
5	28	26	无	父亲	BU/CY/Ara-C/ATG	CSA(FK506)/MTX/MMF/CD25单抗	5.12	MSCs	Ⅲ度	无	2.43	死亡

DAC:地西他滨;BU:白消安注射液;CY:环磷酰胺;Ara-C:阿糖胞苷;ATG:抗胸腺细胞球蛋白;ATG-F:费森尤斯生产的兔抗淋巴细胞球蛋白;FLU:氟达拉滨;CSA:环孢素;MTX:甲氨蝶呤;MMF:麦考酚吗乙酯;B:硼替佐米(万珂);FK-506:他克莫司;MSCs:间充质干细胞;UC:脐带血;EFS:无事件生存。

Ⅳ度aGVHD,20%(1/5)患者发生cGVHD。其中,aGVHD中1例为胸背部、双上肢多发皮疹伴瘙痒,经激素治疗后好转;2例发生腹泻,其中1例伴肝酶轻度升高,经加强激素及调整CSA为他克莫司(FK-

506)抗排异后均得到控制。1例发生cGVHD,该患者有肝脏(肝酶异常)、消化系统(恶心纳差、体重下降)、肌肉筋膜关节系统(水肿)、造血免疫系统(血小板减少、免疫球蛋白低下)异常,根据评分考虑为

中度慢性排异。

2.2 生存情况和移植相关病死率

5例总随访时间为63个月(41.9~149.3个月),中位OS时间为63个月(41.9~133.3个月);移植后中位OS时间为12.9个月(2.4~36.5个月),1年OS率为60%(图1)。

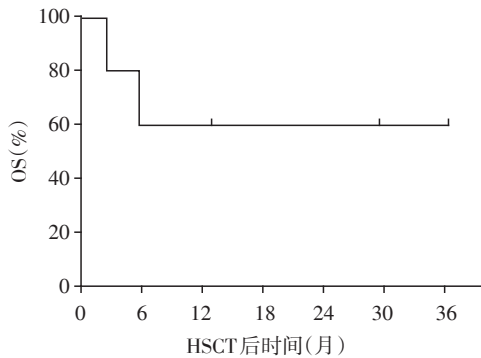


图1 移植后生存曲线

Figure 1 Overall survival rate of transplantation

2例在AA克隆演变为MDS时检测到7号染色体缺失[-7(del7)],其中1例同时伴有TET2、RUNX1、KRAS突变阳性。AA发生克隆演变为MDS的时间分别为22.7个月和27.2个月,均在ATG联合CSA免疫抑制治疗后无应答,IPSS评分为高危,给予DAC行移植前桥接治疗,随后进行haplo-HSCT,2例均存活,生存时间分别为36.5个月和12.9个月,均无II~IV度GVHD。

5例发生移植相关并发症,2例出血性膀胱炎,经水化、碱化、利尿后症状改善。5例出现粒缺期发热,1例发生肺部真菌感染,2例发生败血症,其中1例同时伴有口腔真菌感染和肠道感染。1例移植23 d出现植入综合征,对症治疗后好转。1例移植前1 d发生癫痫样症状,神志不清,排除了脑出血,经对症治疗后好转。1例腋静脉血栓,随后伴出血倾向。3例移植后出现EB病毒感染或再激活,3例出现CMV病毒复制。2例死亡,死亡原因均为移植相关并发症,FISH技术检测X和Y染色体嵌合率分别为100%(d32)和98.7%(d21)。死亡原因为无法控制的感染和出血倾向,伴突发呼吸心脏骤停。

3 讨论

近年来,随着二代测序的发展,越来越多的体细胞突变被发现与恶性疾病克隆相关,AA发生恶性克隆演变最常见的染色体异常是7号染色体缺失[-7(del7)],治疗后6个月检测出的-7(del7)亦预示

着较差的总体生存率和易进展为MDS^[7-8]。ASXL1、RUNX1、剪接因子和CBL突变在sMDS中更常见。RUNX1、ASXL1、TET2、SETBP1突变更多表达在sMDS伴-7(del7)中,提示AA早期存在的某些突变可能与随后发生的sMDS有关^[9]。发生克隆演变的其他危险因素包括老年、ATG无应答、多次ATG疗程、长程G-CSG($\geq 10 \sim 12$ 个月)伴IST治疗和短端粒等^[10]。PNH克隆在AA和MDS中的检出率分别为32.0%~68.0%、12.8%~23.0%。并且多项临床研究显示AA转化为MDS时可伴有PNH,PNH同样可转化为MDS^[11]。虽然AA克隆演变为MDS患者仍可以获益于HSCT,但疗效远远低于AA早期移植,因此无全相合供者的AA伴有ATG治疗无应答、多次ATG疗程、长程G-CSG、-7(del7)或特征性基因突变和短端粒等高克隆演变风险的患者,早期进行haplo-HSCT可能获益,并减少长期并发症发生率。

克隆演变是AA进行IST治疗后最严重的长期并发症,近10年研究报道证实AA克隆演变为MDS/急性髓系白血病(acute myelocytic leukemia, AML)总体预后差,目前国际上尚无此类患者统一的治疗方案报道^[11-12]。Yoshimi等^[13]回顾性研究了17例AA经强化免疫治疗后克隆演变为MDS/AML的儿童和年轻患者(包括10例MDS,5例AML,2例慢性粒单核细胞白血病(chronic myelomonocyticleukemia, CMML),经异基因造血干细胞移植[2例不相合亲缘供者(mismatched family donor, MMFD),2例全相合同胞供者(matched sibling donor, MSD),13例非亲缘全相合供者(matched unrelated donor, MUD)]后5年OS率为41%(95%CI: 18%~64%),OS与移植年龄、AA至移植时间、MDS/AML至移植时间、干细胞来源(骨髓/外周血)和预处理方案(BU/CY/Melphalan或其他方案)无相关性。Hussein等^[14]报道了77个EBMT中心22年(1987—2009年)140例AA经强化免疫治疗后演变为MDS/AML(包括104例MDS,36例AML)进行异基因造血干细胞移植(12例MMFD,52例MDS,72例MUD)的回顾性分析,5年OS率为(45 \pm 9)%,5年复发率为17%,非复发病死率为41%,OS与年龄(1~20岁、20~40岁、>40岁)、疾病类型(MDS/AML)、移植年份(2000年之前/之后)、供者(同胞、无关、亲缘)、干细胞来源(骨髓、外周血、脐血)、预处理强度(骨髓抑制、减低剂量)无显著相关。伴有难治性疾病患者使用HSCT的OS率仅为(24 \pm 15)%,显著低于治疗后缓解或未治疗情况下进行HSCT的疗效[OS率分别为(58 \pm 20)%、(46 \pm 15)%]。感染

相关病死率12%,GVHD为12%,器官毒性发生率31%,植入失败率4%,结果与本中心5例相近。Negoro等^[9]报道sMDS常伴有ASXL1、RUNX1、剪接因子和CBL突变,-7(del7)是AA演变为MDS的特征,且RUNX1、ASXL1、TET2、SETBP1突变更多表达在sMDS伴-7(del7)中。MDS伴TP53、RUNX1、ASXL1、JAK2和RAS通路基因突变患者具有较差的OS和无复发生存^[15]。sMDS常伴有骨髓原始细胞增多,-7(del7)和RUNX1、ASXL1突变预示着不良预后,SETBP1突变预示疾病进展风险,以上均为MDS预后评估的高危因素,因此尽早进行骨髓移植是改善预后的最佳选择。

异基因造血干细胞移植是IPSS评分中危-2和高危MDS的一线治疗和唯一治愈方法,最新指南提出IPSS中危-1伴有严重全血细胞减少同样推荐移植治疗^[16],高危MDS进行异基因造血干细胞移植后长期无病生存率为30%~50%^[17],但有约20%的患者缺乏全相合供者。haplo-HSCT具有易寻找到合适供者、移植前准备时间短等优点,但植入失败率和GVHD发生率有待改善。近年来,越来越多的研究提出haplo-HSCT在AA、多发性骨髓瘤、恶性淋巴瘤中的有效性和安全性^[18]。Robin等^[19]报道了haplo-HSCT可作为中危或高危MDS在缺乏全相合移植供者情况下的一种有效选择。Bacigalupo等^[20]研究报道MSD-HSCT和MUD-HSCT治疗SAA的OS无显著差异,但MUD-HSCT的aGVHD和cGCHD发生率更高。Xu等^[21]报道了haplo-HSCT治疗的101例AA,94%的患者3年OS和无病生存率分别为89%、86%。本组5例,60%发生I~III度aGVHD,20%发生cGVHD,通过加强免疫抑制剂等对症治疗,症状均在可控制范围内。综合上述结果和本中心经验,haplo-HSCT治疗AA演变为sMDS患者有效且安全可控。

AA克隆演变sMDS的临床经验仍需要进一步积累,本研究提出在无合适HLA相合供者情况下,haplo-HSCT可作为AA演变sMDS患者的有效治疗策略,随着基因测序技术的发展,通过基因测序早期发现克隆演变相关突变并进行早期移植可能更有利于这部分患者的转归。

[参考文献]

[1] Gupta V, Eapen M, Brazauskas R, et al. Impact of age on outcomes after bone marrow transplantation for acquired aplastic anemia using HLA-matched sibling donors [J]. *Haematologica*, 2010, 95(12): 2119-2125

[2] Bacigalupo A. How I treat acquired aplastic anemia [J]. *Blood*, 2017, 129(11): 1428-1436

[3] Cargo CA, Rowbotham N, Evans PA, et al. Targeted sequencing identifies patients with preclinical MDS at high risk of disease progression [J]. *Blood*, 2015, 126(21): 2362-2365

[4] 付蓉. 再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识 [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(1): 1-5

[5] 中华医学会血液学分会. 骨髓增生异常综合征诊断与治疗中国专家共识 [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(11): 1042-1048

[6] Martin PJ, Lee SJ, Przepiorka D, et al. National institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: VI. design of clinical trials working group report [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21(8): 1343-1359

[7] Dumitriu B, Feng X, Townsley DM, et al. Telomere attrition and candidate gene mutations preceding monosomy 7 in aplastic anemia [J]. *Blood*, 2015, 125(4): 706-709

[8] Pezeshki A, Podder S, Kamel R, et al. Monosomy 7/del(7q) in inherited bone marrow failure syndromes: A systematic review [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2017, 64(12): 1152-1153

[9] Negoro E, Nagata Y, Clemente MJ, et al. Origins of myelodysplastic syndromes after aplastic anemia [J]. *Blood*, 2017, 130(17): 1953-1957

[10] Park HS, Park SN, Im K, et al. Telomere length and somatic mutations in correlation with response to immunosuppressive treatment in aplastic anaemia [J]. *Br J Haematol*, 2017, 178(4): 603-615

[11] Li Y, Li X, Ge M, et al. Long-term follow-up of clonal evolutions in 802 aplastic anemia patients: a single-center experience [J]. *Ann Hematol*, 2011, 90(5): 529-537

[12] Tichelli A, Schrezenmeier H, Socie G, et al. A randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia receiving antithymocyte globulin (ATG), cyclosporine, with or without G-CSF: a study of the SAA Working Party of the European Group for blood and marrow transplantation [J]. *Blood*, 2011, 117(17): 4434-4441

[13] Yoshimi A, Strahm B, Baumann I, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in children and young adults with secondary myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia after aplastic anemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(3): 425-429

[14] Hussein AA, Halkes CM, Socié GO, et al. Outcome of allogeneic stem cell transplantation for patients transformed to myelodysplastic syndrome or leukemia from severe aplastic anemia: A report from the MDS subcommittee of

- the chronic malignancies working party and the severe aplastic anemia working party of the european group for blood and marrow transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(9):1448-1450
- [15] Bejar R, Stevenson KE, Caughey B, et al. Somatic mutations predict poor outcome in patients with myelodysplastic syndrome after hematopoietic stem-cell transplantation [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(25):2691-2698
- [16] Greenberg PL, Stone RM, Al-Kali A, et al. Myelodysplastic syndromes, version 2.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(1):60-87
- [17] Montalban -Bravo G, Garcia -Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2018 update on diagnosis, risk - stratification and management [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(1):129-147
- [18] Sun YQ, Chang YJ, Huang XJ. Update on current research into haploidentical hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Expert Rev Hematol*, 2018, 11(4):273-284
- [19] Robin M, Porcher R, Ciceri F, et al. Haploidentical transplant in patients with myelodysplastic syndrome [J]. *Blood Adv*, 2017, 1(22):1876-1883
- [20] Bacigalupo A, Socie G, Hamladji RM, et al. Current outcome of HLA identical sibling versus unrelated donor transplants in severe aplastic anemia; an EBMT analysis [J]. *Haematologica*, 2015, 100(5):696-702
- [21] Xu LP, Wang SQ, Wu DP, et al. Haplo-identical transplantation for acquired severe aplastic anaemia in a multicentre prospective 37 study [J]. *Br J Haematol*, 2016, 175(2):265-274

[收稿日期] 2018-03-23

(上接第 1268 页)

- 36 cytokines in homeostasis and pathological conditions [J]. *J Leukoc Biol*, 2015, 97(4):645-652
- [4] D' Erme AM, Wilsman-Theis D, Wagenpfeil J, et al. IL-36gamma (IL-1F9) is a biomarker for psoriasis skin lesions [J]. *J Invest Dermatol*, 2015, 135(4):1025-1032
- [5] Scheibe K, Backert I, Wirtz S, et al. IL-36R signalling activates intestinal epithelial cells and fibroblasts and promotes mucosal healing *in vivo* [J]. *Gut*, 2017, 66(5):823-838
- [6] Aoyagi T, Newstead MW, Zeng X, et al. IL-36 receptor deletion attenuates lung injury and decreases mortality in murine influenza pneumonia [J]. *Mucosal Immunol*, 2017, 10(4):1043-1055
- [7] Ramadas RA, Li X, Shubitowski DM, et al. IL-1 Receptor antagonist as a positional candidate gene in a murine model of allergic asthma [J]. *Immunogenetics*, 2006, 58(10):851-855
- [8] Ramadas RA, Ewart SL, Medoff BD, et al. Interleukin-1 family member 9 stimulates chemokine production and neutrophil influx in mouse lungs [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2011, 44(2):134-145
- [9] Gour N, Wills-Karp M. IL-4 and IL-13 signaling in allergic airway disease [J]. *Cytokine*, 2015, 75(1):68-78
- [10] Bae CH, Choi YS, Na HG, et al. Interleukin (IL) 36 gamma induces mucin 5AC, oligomeric mucus/gel-forming expression via IL-36 receptor-extracellular signal regulated kinase 1 and 2, and p38-nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells in human airway epithelial cells [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2018, 32(2):87-93
- [11] Qin Y, Jiang Y, Sheikh AS, et al. Interleukin-13 stimulates MUC5AC expression via a STAT6 - TMEM16A - ERK1/2 pathway in human airway epithelial cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 40:106-114
- [12] Takahashi K, Nishida A, Shioya M, et al. Interleukin (IL)-1beta is a strong inducer of IL-36gamma expression in human colonic myofibroblasts [J]. *PLoS One*, 2015, 10(11):e138423
- [13] Chustz RT, Nagarkar DR, Poposki JA, et al. Regulation and function of the IL-1 family cytokine IL-1F9 in human bronchial epithelial cells [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2011, 45(1):145-153
- [14] Vigne S, Palmer G, Lamacchia C, et al. IL-36R ligands are potent regulators of dendritic and T cells [J]. *Blood*, 2011, 118(22):5813-5823
- [15] Kovach MA, Singer BH, Newstead MW, et al. IL-36gamma is secreted in microparticles and exosomes by lung macrophages in response to bacteria and bacterial components [J]. *J Leukoc Biol*, 2016, 100(2):413-421
- [16] Aoyagi T, Newstead MW, Zeng X, et al. Interleukin -36gamma and IL-36 receptor signaling mediate impaired host immunity and lung injury in cytotoxic *Pseudomonas aeruginosa* pulmonary infection: Role of prostaglandin E2 [J]. *PLoS Pathog*, 2017, 13(11):e1006737
- [17] Zhang J, Yin Y, Lin X, et al. IL-36 induces cytokine IL-6 and chemokine CXCL8 expression in human lung tissue cells: Implications for pulmonary inflammatory responses [J]. *Cytokine*, 2017, 99:114-123
- [18] Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma [J]. *Eur Respir J*, 2014, 43(2):343-373

[收稿日期] 2018-03-23