

异基因造血干细胞移植后急性移植物抗宿主病预防方法研究进展*

王方综述, 邓建川[△]审校

(重庆医科大学附属第二医院血液科, 重庆 400010)

关键词: 急性移植物抗宿主病; 异基因造血干细胞移植; 预防

中图分类号: R457.7; R733

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)19-2980-05

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是将健康供体的多功能造血干细胞移植到受体,是目前最有希望治愈血液系统恶性肿瘤及部分良性疾病的方法^[1]。allo-HSCT主要的临床优势是供体 T 细胞在移植受体内能够发挥抗残留病灶的抗肿瘤效应。然而,供体 T 细胞介导的免疫失调会导致移植受体发生移植物抗宿主病(GVHD),即使供体和受体的人类白细胞抗原(HLA)完全匹配,供体 T 细胞对移植受体仍然有很大的毒性作用。这些供体 T 细胞可以攻击受体的多个器官和组织,导致较高的发病率和病死率^[2]。急性移植物抗宿主病(aGVHD)是 allo-HSCT 主要临床并发症,是一种主要引起红斑性皮疹、胃肠道症状、淤胆型肝炎的炎性疾病。

aGVHD 的发生有 5 个阶段^[3]:第 1 阶段涉及移植前预处理方案[化疗和(或)放疗]导致的组织损伤。预处理方案导致炎性介质释放,这些炎性介质包括肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-1(IL-1)、黏附分子和促进增强主要组织相容性复合体(MHC)蛋白表达的危险信号,这些促炎性因子促进抗原递呈细胞(APCs)的活化成熟,以及共刺激分子和细胞因子的表达,从而促进供体 T 细胞的快速扩增。第 2 阶段涉及供体 T 细胞的活化。T 细胞受体(TCR)和共刺激分子 CD28 分别与宿主 APCs 表面表达的相应配体相互识别和相互作用后导致 T 细胞活化。第 3 阶段,同种异体反应性 T 细胞扩增和分化成幼稚 T 细胞、效应 T 细胞、记忆 T 细胞、调节 T 细胞和细胞毒性 T 细胞(包括 Th-1/Tc-1、Th2/Tc2、Th17)和其他亚群。第 4 阶段,趋化因子和黏附分子使活化的 T 细胞向 GVHD 靶组织(例如皮肤、消化道、肝、肺)转运,损伤的组织释放趋化因子进一步趋化其他效应白细胞(包括中性粒细胞、自然杀伤细胞、单核细胞)到 GVHD 靶器官中,导致 GVHD 的发生、发展。第 5 阶段,效应 T 细胞产生毒性细胞因子和其他免疫效应因子在受浸润受体组织中诱导细胞死亡。例如 CD4⁺和 CD8⁺的细胞毒性 T 细胞是 GVHD 的主要效应细胞,可以通过多种途径引起组织损伤。最近有研究表明

中性粒细胞也是 GVHD 的影响因素,中性粒细胞通过裂解趋化因子和产生活性氧簇来促进 T 细胞活化^[4]。因此,中性粒细胞能增强预处理方案引起的组织损伤。人类肠道相关 GVHD 的严重程度与肠道浸润的中性粒细胞水平有关^[5]。GVHD 的严重程度与靶器官浸润的白细胞数量有关,主要是 T 细胞(CD4⁺)和中性粒细胞^[6]。

过去几年关于预防 aGVHD 的方法在不断发展,本文将对近几年出现的有效预防 aGVHD 的方法作一介绍,以提高认识。

1 目前预防 aGVHD 的方法

1.1 标准方法 抗代谢药(甲氨蝶呤)和钙调磷酸酶抑制剂(环孢素 A 或他克莫司)都能抑制异基因活化的 T 细胞。从 20 世纪 80 年代以来,对于接受亲缘间或无关供体的清髓性 allo-HSCT 的受体,甲氨蝶呤与钙调磷酸酶抑制剂联合使用一直作为预防 GVHD 的标准方法^[7]。霉酚酸酯(MMF)的代谢产物霉酚酸可以抑制鸟嘌呤核苷酸的合成,从而抑制淋巴细胞的增殖,与钙调磷酸酶抑制剂在预防 aGVHD 方面具有协同作用。目前,在非清髓性的异基因造血干细胞移植中,MMF 通常与钙调磷酸酶抑制剂联合用于预防 GVHD^[7]。

2 新颖的预防 aGVHD 的方法

2.1 体内去除 T 细胞

2.1.1 抗胸腺细胞球蛋白(ATG) ATG 是用人类胸腺淋巴细胞或 Jurkat 细胞株免疫马或兔子而获得的多克隆 IgG 抗体,ATG 包含有针对 T 细胞表达抗原(例如 CD2、CD3、CD4、CD7、CD8)的抗体,可以通过补体依赖性溶解和细胞相关凋亡等细胞死亡途径来诱导体内 T 细胞耗竭,可通过诱导 STAT5 途径来诱导调节性 T 细胞的增殖,其中兔源 ATG 经常用于预防 GVHD。Karolinska 大学的研究人员进行了一项回顾性研究,110 例入组病例在非清髓性预处理后给予非亲缘的外周血造血干细胞移植(PBSC, $n=95$)或骨髓移植(BM, $n=15$),比较 ATG 总剂量为 6 mg/kg($n=66$)和 8 mg/kg($n=44$)的差异,结果显

* 基金项目:重庆市卫生局重点项目(2011-1-051)。

[△] 通信作者, E-mail: dengjccq@163.com。

示高剂量 ATG 组有较低的无白血病生存率 ($P = 0.04$)^[8]。比利时血液学会进行的一项研究报告将 TLI-ATG 方案(ATG 总剂量 1.5 mg/kg, -11 ~ -7 d)与氟达拉滨联合 2 Gy 全身照射的低强度方案相比较,结果显示两组的总生存率相似(54% vs. 53%), TLI-ATG 组中/重度慢性移植物抗宿主病(cGVHD)的发生率显著降低(18% vs. 41%, $P = 0.02$),但 TLI-ATG 组 4 年复发或进展的风险较高(50% vs. 22%, $P = 0.02$)^[9]。最近报道了一项关于非血缘 allo-HSCT 的 III 期随机研究,其中 99 例患者为 ATG 组(0.5 mg/kg, -2 d 和 2 mg/kg, -1 d 和 +1 d)和 97 例为无 ATG 组,67% 的患者接受了清髓性预处理,88% 的患者接受亲缘间外周造血干细胞移植(PB-SC),结果显示 ATG 组 II ~ IV 级 aGVHD 发生率明显降低(50% vs. 65%, $P = 0.01$)且没有增加复发的风险(11% vs. 16%, 1 年),然而 ATG 组有较高的 EBV 病毒活化发病率(33% vs. 3%)^[10]。KROEGER 等^[11]报道了另一项 PBSC 的 III 期随机研究,155 例患者随机分为 ATG 组($n = 83$, 10 mg · kg⁻¹ · d⁻¹, -3, -2 和 -1 d)和无 ATG 组($n = 72$),结果显示 cGVHD 的 2 年累积发病率降低(32% vs. 69%, $P < 0.05$),而其他移植结果(白细胞和血小板植入、感染、aGVHD、非复发死亡率、复发率、总生存率、无进展生存期)两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.1.2 阿伦单抗 阿伦单抗是一种人源化单克隆抗体,可以识别各种白细胞(包括淋巴细胞、单核细胞、巨噬细胞和一些树突状细胞)表面的 CD52,与 CD52 受体结合通过补体结合和抗体依赖的细胞介导的细胞毒性机制导致体内 T 细胞和 B 细胞耗竭。阿伦单抗可以降低亲缘间或无关供者移植受体的 GVHD 发生风险,但移植后阿伦单抗在血液中可持续存在 1 ~ 2 个月,这将会导致免疫重建的延迟,从而引发病毒性感染和疾病复发^[12]。RESENDE 等^[13]进行的前瞻性队列研究(共 57 例病患),其中 23 例移植前接受阿伦单抗(儿童 1 mg/kg、成人 30 mg/d)治疗,结果显示移植后 100 d 阿伦单抗治疗组中只有 4 例发生了 II ~ IV 级 aGVHD,而未接受阿伦单抗治疗组中移植后 100 d II ~ IV 级 aGVHD 发生率为 29%,但是阿伦单抗会增加巨细胞病毒激活的风险且没有提高生存率。

2.1.3 喷他司丁 喷他司丁是一种嘌呤类似物,通过抑制腺苷脱氨酶使脱氧腺苷三磷酸累积产生的细胞毒性作用来诱导体内淋巴细胞耗竭。由于 T 细胞内腺苷脱氨酶的酶活性大于 B 细胞,因此喷他司丁主要诱导供者 T 细胞耗竭且抑制骨髓的风险低。PARMAR 等^[14]进行的控制剂量研究中,对于接受 HLA 不匹配相关或无关供体移植的受体采用随机给予不同剂量的喷他司丁(0.0、0.5、1.0、1.5、2.0 mg/m²)治疗,结果表明接受喷他司丁/他克莫司/甲氨蝶呤治疗的患者组中,II ~ IV 级 GVHD 的发病率明显低于他

克莫司/甲氨蝶呤组,其中接受 1.0 mg/m² 和 1.5 mg/m² 剂量的喷他司丁组的 GVHD 发生率最低。

2.1.4 环磷酰胺(Cy) Cy 是一种氮芥烷化剂,与 DNA 发生交叉联结抑制 DNA 合成,能够迅速杀死增殖细胞。在移植后早期给予 Cy 可以抑制异体反应性供者 T 细胞克隆,同时保留静息 T 细胞和造血干细胞以及调节性 T 细胞(Treg)。RAIOLA 等^[15]报道接受清髓性半相合骨髓移植后的患者采用 Cy(50 mg/kg, +3、+5 d)联合环孢素 A(1 mg/kg, 0 ~ +20 d)或 Cy(50 mg/kg, +3、+5 d)联合吗替麦考酚酯(15 mg/kg, +1 ~ +28 d)预防 GVHD,结果显示 II ~ IV 级 aGVHD 的发生率为 24%, III ~ IV 级 aGVHD 的发生率为 10%。有研究报告,采用跟上述一致的方案预防 GVHD 时,HLA 不匹配的程度可以不作为选择家庭半相合供体的标准^[16]。

2.1.5 细胞自杀基因疗法 细胞自杀基因疗法是另一种很有前途的方法,能够调节供者 T 细胞的功能以增强移植物抗白血病(GVL)效应及促进免疫重建,并防止 GVHD^[17]。单纯疱疹病毒胸苷激酶(HSV-TK)已经广泛地被作为人类自杀基因,可以催化三磷酸丙苷的产生,从而抑制 DNA 链延伸,对增殖细胞有毒性作用。在输注供体淋巴细胞前,利用反转录病毒将 HSV-TK 转移到供者 T 细胞可以有效控制供者 T 细胞的异体反应。自杀基因修饰的供者 T 细胞对于接受移植的受体来说,可以有效地抗白血病、抗病毒并且能促进免疫重建。目前,已经有 III 期临床试验来评估单纯疱疹病毒疗法对高风险急性白血病患者移植后 GVHD 的预防作用^[17]。但 HSV-TK 有潜在的免疫源性,因此一直在探索可替代的自杀基因策略,如诱导人类半胱天冬酶 9 转基因(iC9)。

2.2 阻断信号通路

2.2.1 硼替佐米 硼替佐米是一种蛋白酶体抑制剂,通过抑制 NF- κ B、P44/42 丝裂原活化蛋白激酶通路,从而减少 T 细胞的活化、增殖同时增加异体反应性 T 细胞的凋亡。此外,硼替佐米可抑制活化 T 细胞中白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-10 的释放,抑制抗原递呈细胞(APC)的功能和促进 Treg 增殖^[18]。LI 等^[19]研究硼替佐米在不同时间点和不同剂量下对小鼠 GVHD 模型的影响是否有差异,研究结果表明:硼替佐米预防 aGVHD 的有效性取决于硼替佐米给药的时间和频率,在移植后 0 和 +1 d 静脉输注 2 个剂量硼替佐米(每剂量 1 mg/kg)能够最大获益,能够使 IL-2、IFN- γ 和 TNF- α 等细胞因子的血清水平在移植后 +7 d 显著降低,在移植后 +3 d 和 +4 d 减少供体 T 细胞的扩增,以及在移植后 +7 d 增强 CD4⁺ T 细胞在脾脏中分化成 Th17 亚型,在移植后 0 d 和 +1 d 静脉输注 2 个剂量硼替佐米显著提高生存率,减轻 aGVHD 的临床症状(例如皮肤病变、弯腰驼背、体质量减轻、腹泻)且不改变免疫重

建,将硼替佐米给药时间延迟到移植后+2 d, GVHD 相关的病死率显著增加。

2.2.2 CTLA4-Ig 共刺激分子是异体反应性供者 T 细胞活化的第二信号, CTLA4-Ig (阿巴西普、贝拉西普)是由 CTLA4 的胞外结构域和人 IgG1 的 Fc 片段组成的重组蛋白。CTLA4-Ig 与 APC 表面的 B7 结合,使之不能与 T 细胞表面的 CD28 相互作用。KOURA 等^[20]研究接受无关供体造血干细胞移植 (HCT)期间通过体内阻断 CD28:CD80/86 共刺激通路来预防 aGVHD 的有效性,在移植后(-1、+5、+14、+28 d)接受环孢素和甲氨蝶呤以及 4 个剂量的阿巴西普(每个剂量 10 mg/kg)的方案患者组中,只有 2/10 的患者发生了 II~IV 级 aGVHD,但是 7/10 的患者感染了巨细胞病毒或 EB 病毒,和同期未接受阿巴西普组相比,接受阿巴西普组中 CD4⁺ T 细胞的早期活化和增殖显著被抑制,主要机制可能是影响效应记忆(TEM)亚群,减少 CD4⁺ 效应记忆细胞的增殖和活化,所有这些表明阻断共刺激通路是接受无关供体造血干细胞移植患者 aGVHD 标准免疫预防的重要辅助手段。其他方法还包括:阻断 CD137、可诱导的共刺激物(ICOS)、PD-1、CD40 和 CD40 配体(CD40L)通路。但以上方法目前仍只是在实验室动物模型阶段,其安全性和有效性仍需更进一步的大量研究。

2.2.3 西罗莫司 西罗莫司(雷帕霉素)与细胞内蛋白 FKBP12 结合,抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路,从而阻断 IL-2 介导的信号转导,导致幼稚 T 细胞的细胞周期阻滞。此外,西罗莫司可抑制抗原呈递细胞、胸腺,对移植后 Treg 亚群有保护作用。一项 II 期随机研究将西罗莫司联合他克莫司预防 aGVHD 的效果与甲氨蝶呤联合他克莫司相比较,结果显示移植后 100 d 西罗莫司/他克莫司组 II~IV 级 aGVHD 的发生率显著降低(43% vs. 89%, $P < 0.05$),两组之间的总生存率和患者报告的生活质量没有明显差别。移植后第 30 天和第 90 天,西罗莫司治疗的患者外周血 CD4⁺ 细胞中 Treg 比例显著增加,且 Treg 功能增强^[21]。最近,在接受亲缘间造血干细胞移植的患者中进行的 III 期多中心试验也比较了以上两种方案,发现两种方案无 II~IV 级 aGVHD 的生存率差异无统计学意义(67% vs. 62%, $P = 0.38$),且 II~IV 级 aGVHD 发病率也相似(26% vs. 34%, $P = 0.48$),但西罗莫司/他克莫司组的中性粒细胞和血小板植入时间更短(14 d vs. 16 d, $P < 0.05$, 16 d vs. 19 d, $P = 0.03$),且具有更少的黏膜毒性的优点,但西罗莫司/他克莫司组的内皮损伤综合征有所增加,特别是预处理中包含有白消安方案的患者^[22]。

2.2.4 抑制相关信号通路 TLR9 和 STAT3 信号通路对 APC 的成熟和 T 细胞的活化至关重要。SAT05f 和 nifuroxazide 为以上两个关键信号通路的抑制剂。研究表明,联合 SAT05f 和 nifuroxazide 治

疗显著降低 aGVHD 的严重程度且延长生存率,此外 SAT05f 和 nifuroxazide 联合治疗将减少 CD4 细胞的活化,增加 Treg 细胞数量,抑制细胞因子的释放^[23]。

2.3 Treg Treg 是免疫反应的关键调节因子,胸腺细胞衍生的 Treg 表达 FoxP3 转录因子, CD4⁺ CD25⁺ Treg 是自身免疫耐受的重要调节因子,在机体对异型抗原产生免疫耐受中至关重要。Treg 可减少移植排斥反应,降低 GVHD 的发生率和严重程度。Treg 能够抑制异体反应性供者 T 细胞的早期扩增,在限制 GVHD 的发生、发展的同时保持 GVL 效应。BRUNSTEIN 等^[24]设计的研究用于评估在体外用 KT64/86(CD28 的天然配体)刺激脐带血扩增衍生的 Treg 安全性和最大耐受剂量,计划的剂量水平分别是 3、10、30、100、300 × 10⁹/kg,结果显示接受 3 × 10⁹/kg 剂量患者的 II~IV 级 aGVHD 的发生率与对照组(西罗莫司/MMF)相比显著降低(43% vs. 61%),在所有患者中 aGVHD 的 100 d 累积发生率为 9%,而对照组为 45%,接受 Treg 治疗组虽然与对照组有相似的感染率,但具有更快的 CD4 和幼稚 CD4⁺ T 细胞复原。

2.4 调节表观遗传学 组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)抑制剂能改变基因转录和表达,以及减少炎症因子的产生。伏立诺他是一种组蛋白脱乙酰基酶抑制剂,在非细胞毒性低浓度的情况下,可以通过诱导吡啶胺 2,3-双加氧酶调节 APC 以及 Treg 功能,保留 GVL 效应。CHOI 等^[25]评估了非骨髓性方案中接受相关供体的造血干细胞移植的受体使用伏立诺他预防 GVHD 的效果,给予方案为他克莫司(0.03 mg · kg⁻¹ · d⁻¹,直至 8~12 ng/mL 的目标水平,-3~180 d)联合霉酚酸酯(1 g, 3 次/天,0~28 d)以及伏立诺他(100 mg 或 200 mg, 2 次/天,-10~100 d),结果显示 100 d II~IV 级 aGVHD 的发生率为 22%。

2.5 阻断 JAK1/JAK2 IFN γ R 在活化的 T 细胞中表达,对 T 细胞转运到 GVHD 靶器官至关重要,接受 IFN γ R-/-供者 T 细胞的受体中 GVHD 的发生显著减少同时保留 GVL 效应^[26]。IFN γ R 信号是由 JAK1 和 JAK2 介导的,阻断 JAK1/JAK2 可减少 GVHD 发生且同时保留移植抗白血病效应。芦可替尼(INCB018424)是市售的强效 JAK1/JAK2 抑制剂。有研究表明,INCB018424 降低两种(淋巴白血病和髓系白血病)小鼠模型 allo-HSCT 后 GVHD 发病率同时保留了移植抗白血病效应,此外 allo-HSCT 后长期服用芦可替尼提高了生存率且优于其他 JAK1/JAK2 抑制剂,如 TG101348 或 AZD1480。国外有研究报道临床用芦可替尼作为激素难治性急性或慢性 GVHD 的补充性治疗,今后能否用于预防,值得探索。

2.6 抑制趋化因子和细胞因子受体 达利珠单抗是一种人源化的 IgG1 单克隆抗体,巴利昔单抗是一种嵌合单克隆抗体。两者结合 IL-2 受体的 α 亚基或

CD25 来选择性抑制 T 细胞活化。最近的一项回顾性分析表明,接受无关供体移植的患者接受巴利昔单抗或达利珠单抗联合标准的 GVHD 预防方案可以减少 aGVHD 发生率且增加 2 年生存率。

3 小 结

首先,最近 20 年出现了许多预防 aGVHD 的方法来改善 allo-HSCT 后患者的预后,耗竭供体 T 细胞的策略被证明能够有效预防 aGVHD,此后耗竭 T 细胞的策略方法不断涌现,甚至有专门针对活化的同种反应性 T 细胞。但目前大多数策略在减缓 GVHD 的同时也减少了可以对抗患者体内残留病灶的抗肿瘤效应。寻求可以防止 GVHD 发生、发展又可以保持甚至增加移植物抗肿瘤效应的更安全的方法,能够对高风险移植患者有极大的帮助。因此,在耗竭 T 细胞的异基因移植后提高免疫重建和移植物抗肿瘤效应将是未来 GVHD 预防方法的基本模式。其次,目前一些有希望预防 aGVHD 的策略(例如 JAKs 抑制剂)也只是处于实验室阶段,还没有 II 期的研究评估其安全性和有效性。因此能否真正应用于临床,还需要进一步的大量研究。此外,Treg 预防 aGVHD 的方法也面临着挑战,例如 Treg 的数量以及保证注入细胞在宿主体内保持免疫调节性。最后,未来对 aGVHD 的发病机制的新认识可能是促进预防 aGVHD 的新方法的诞生。从与 aGVHD 的病理生理有关的细胞因子、细胞内信号通路、表观遗传学和免疫调节等方面着手,将是一个预防 aGVHD 而又不影响移植物抗肿瘤效应的好方法。

参考文献

[1] JAMIL M O, MINEISHI S. State-of-the-art acute and chronic GVHD treatment[J]. *Int J Hematol*, 2015, 101(5):452-466.

[2] FERRARA J M, LEVINE J E, REDDY P, et al. Graft-versus-host disease (Review) [J]. *Lancet*, 2009, 373(9674):1550-1561.

[3] VILLA N Y, RAHMAN M M, MCFADDEN G, et al. Therapeutics for Graft-versus-Host disease; from conventional therapies to novel virotherapeutic strategies[J]. *Viruses*, 2016, 8(3):1-30.

[4] SENA L A, LI S, JAIRAMAN A, et al. Mitochondria are required for antigen-specific T cell activation through reactive Oxygen species signaling[J]. *Immunity*, 2013, 38(2):225-236.

[5] SCHWAB L, GORONCY L, PALANIYANDI S A, et al. Neutrophil granulocytes recruited upon translocation of intestinal bacteria enhance graft-versus-host disease via tissue damage[J]. *Nat Med*, 2014, 20(6):648-654.

[6] GIROUX M, DELISLE J S, GAUTHIER S D, et al. SMAD3 prevents graft-versus-host disease by restraining Th1 differentiation and granulocyte-mediated tissue damage[J]. *Blood*, 2011, 117(5):1734-1744.

[7] STORB R, ANTIN J H, CUTLER C. Should methotrexate plus calcineurin inhibitors be considered standard of care for prophylaxis of acute graft-versus-host disease? [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010, 16(1):S18-S27.

[8] REMBERGER M, RINGDEN O, HAGGLUND H, et al. A high antithymocyte globulin dose increases the risk of relapse after reduced intensity conditioning HSCT with unrelated donors[J]. *Clin Transplant*, 2013, 27(4):E368-E374.

[9] BARON F, ZACHEE P, MAERTENS J, et al. Non-myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation following fludarabine plus 2 Gy TBI or ATG plus 8 Gy TLI; a phase II randomized study from the Belgian Hematological Society[J]. *J Hematol Oncol*, 2015, 8(1):1-8.

[10] WALKER I, PANZARELLA T, COUBAN S, et al. Pre-treatment with anti-thymocyte globulin versus no anti-thymocyte globulin in patients with haematological malignancies undergoing haemopoietic cell transplantation from unrelated donors: a randomised, controlled, open-label, phase 3, multicentre trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(2):164-173.

[11] KROEGER N, SOLANO C, WOLSCHKE C A, et al. Antilymphocyte globulin for prevention of chronic Graft-versus-Host disease[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(1):43-53.

[12] KANDA J, LOPEZ R D, RIZZIERI D A. Alemtuzumab for the prevention and treatment of graft-versus-host disease[J]. *Int J Hematol*, 2011, 93(5):586-593.

[13] RESENDE C B, REZENDE B M, BERNARDES P T, et al. Alemtuzumab as graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis strategy in a developing country; lower rate of acute GVHD, increased risk of cytomegalovirus reactivation[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2017, 50(2):1-7.

[14] PARMAR S, ANDERSSON B S, COURIEL D, et al. Prophylaxis of graft-versus-host disease in unrelated donor transplantation with pentostatin, tacrolimus, and mini-methotrexate; a phase I / II controlled, adaptively randomized study[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(3):294-302.

[15] RAIOLA A M, DOMINIETTO A, GHISO A, et al. Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and posttransplantation cyclophosphamide for hematologic malignancies after myeloablative conditioning[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19(1):117-122.

[16] RAIOLA A M, RISITANO A, SACCHI N, et al. Impact of HLA disparity in haploidentical bone marrow transplantation followed by high dose cyclophosphamide[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24(1):119-126.

[17] GRECO R, OLIVEIRA G, STANGHELLINI M T, et al. Improving the safety of cell therapy with the TK-suicide gene[J]. *Front Pharmacol*, 2015, 6(1):1-13.

[18] MOHTY M, BRISSOT E, SAVANI B N, et al. Effects of bortezomib on the immune system: a focus on immune regulation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19(10):1416-1420.

- [19] LI Z, WU Q, YAN Z, et al. The protection and therapy effects of bortezomib in murine acute Graft-Versus-Host disease[J]. *Transplant Proc*, 2013, 45(6): 2527-2535.
- [20] KOURA D T, HORAN J T, LANGSTON A A, et al. In vivo T cell costimulation blockade with abatacept for acute Graft-versus-Host disease prevention: a First-in-Disease trial[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19(11): 1638-1649.
- [21] PIDALA J, KIM J, JIM H, et al. A randomized phase II study to evaluate tacrolimus in combination with sirolimus or methotrexate after allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. *Haematologica*, 2012, 97(12): 1882-1889.
- [22] CUTLER C, LOGAN B, NAKAMURA R, et al. Tacrolimus/sirolimus vs tacrolimus/methotrexate as GVHD prophylaxis after matched, related donor allogeneic HCT[J]. *Blood*, 2014, 124(8): 1372-1377.
- [23] JIA H J, ZHAO T S, JI Y H, et al. Combined nifuroxazide and SAT05f therapy reduces graft-versus-host disease after experimental allogeneic bone marrow transplantation[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(12): 1-8.
- [24] BRUNSTEIN C G, MILLER J S, MCKENNA D H, et al. Umbilical cord blood-derived T regulatory cells to prevent GVHD: kinetics, toxicity profile, and clinical effect[J]. *Blood*, 2016, 127(8): 1044-1051.
- [25] CHOI S W, BRAUN T, CHANG L, et al. Vorinostat plus tacrolimus and mycophenolate to prevent graft-versus-host disease after related-donor reduced-intensity conditioning allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation: a phase 1/2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(1): 87-95.
- [26] CHOI J, ZIGA E D, RITCHEY J, et al. IFN gamma R signaling mediates alloreactive T-cell trafficking and GVHD[J]. *Blood*, 2012, 120(19): 4093-4103.

(收稿日期: 2018-02-06 修回日期: 2018-05-13)

• 综 述 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2018.19.045

血清胆红素在慢性心力衰竭的研究进展*

何 凯 综述, 张伦碧[△] 审校

(重庆市第十三人民医院心血管内科 400051)

关键词: 心力衰竭; 胆红素; 血红素氧合酶; 老年

中图分类号: R446.11+2

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)19-2984-04

随着社会的不断发展,人们生活质量的逐步提高,以及老年人口的持续增长,老年心力衰竭的潜在威胁逐渐增加,造成巨大的医疗压力,严重影响人们生命健康。老年慢性心力衰竭(CHF)是多种心血管疾病患者的主要死亡原因,发病率及病死率相对较高,是严重影响老年人生活质量的最主要疾病之一。机体通过血红蛋白(Hb)代谢后会产生胆红素,胆红素通过血红素氧合酶(HO)的作用下生成胆绿素,胆绿素在还原酶的作用下会又生成胆红素。既往研究认为胆红素是溶血性黄疸、肝细胞性黄疸以及梗阻性黄疸的肝功能检测指标之一。最近的研究表明,胆红素具有抗氧化、改善血管内皮功能的作用,在一定范围内胆红素水平变化会影响心血管疾病的发生率。有研究表明,胆绿素和胆红素能够维持血管的内皮细胞完整性,还可以阻止血管内皮细胞凋亡^[1]。还有研究发现胆红素在心力衰竭病理过程中发挥着作用^[2],对CHF发生及发展具有重要的保护性机制。本文将进一步阐述胆红素与CHF关系。

1 胆红素的代谢及结构

1.1 胆红素的代谢 在人体内 80%胆红素是由红细

胞释放出的血红蛋白分解后产生;胆红素是由二种酶催化生成,分别是HO与胆绿素还原酶。到目前为止,已知的HO同工酶分别是HO-1、HO-2、HO-3;其中HO-1在体内的生理作用最为重要。在HO-1作用下,Hb可以分解成3种主要产物:胆红素、一氧化碳(CO)和铁。在人体正常代谢状态下,其中有10%的胆红素经肠道还原为尿胆原、粪胆原,大部分的胆红素通过肠道及肾脏代谢排出,极少的胆红素经过肠肝循环再次利用。通常在健康状态下,胆红素在机体的生成和排泄始终保持着动态的平衡,维持机体稳定的内环境。

1.2 胆红素的化学结构 胆红素分子在低氧环境中,以酮式和醇式两种形式存在,表现为特定的卷曲状的结构,包含具有延伸的共轭双键系统、不对称的蛋白结构。胆红素分子内氢键的形成使整个分子卷曲成稳定的构象。把极性基团封闭在分子的内部,使胆红素具有一定的亲脂和疏水特性。

2 胆红素的生物活性

2.1 抗氧化自由基作用 在20世纪50年代,研究发现机体胆红素具有一定的抗氧化作用。大量的人

* 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会科研项目(20143020)。

[△] 通信作者, E-mail: 541996695@qq.com。