

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.29.002

异基因造血干细胞移植术后患者血 CMV-DNA 的定期监测及危险因素分析*

李欢¹, 张三陵², 邓建川^{1△}, 张颖¹, 姜世锋¹

(1. 重庆医科大学附属第二医院血液内科 400010; 2. 重庆市涪陵区妇幼保健院保健科 408000)

[摘要] **目的** 观察异基因干细胞移植术(allo-HSCT)后患者血液巨细胞病毒 DNA(CMV-DNA)阳性率,探讨巨细胞病毒感染危险因素。**方法** 收集 30 例在 2012 年 7 月至 2014 年 9 月行 allo-HSCT 患者,用 PCR 方法定量检测患者移植术后第 1 个月(1 次/周)、第 2~3 个月(1 次/2 周)、第 4~6 个月(1 次/月)静脉血中 CMV-DNA 的拷贝数,统计各时期的阳性率。**结果** 30 例患者有 13 例感染巨细胞病毒,感染率为 43.3%。第 1 个月内阳性患者有 4 例(13.3%),第 2 个月有 11 例(36.7%),第 3 个月有 2 例(6.7%),第 4 个月 0 例,第 5 个月有 2 例(6.7%),第 6 个月 0 例。异基因干细胞移植术后半年内第 2 个月患者 CMV-DNA 阳性率较高。相关分析提示 CMV-DNA 阳性率与兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(ATG)、巴利昔单抗(CD25 单抗)的使用、急性移植植物抗宿主病(GVHD)的发生程度有关,与性别、年龄、原发病危险分层、人类白细胞抗原(HLA)相合情况、预处理方案、中性粒细胞恢复时间等无关。**结论** 定期监测 allo-HSCT 后患者血液 CMV-DNA 可及时干预,减少巨细胞病毒感染并发症。

[关键词] 造血干细胞移植;巨细胞病毒感染;风险分析

[中图分类号] R551.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)29-4036-03

Regular monitoring plasma CMV-DNA level and risk factors analyzing after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*

Li Huan¹, Zhang Sanling², Deng Jianchuan^{1△}, Zhang Ying¹, Lou Shifeng¹

(1. Department of Hematology, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China;

2. Department of Health, Maternal and Child Health Hospital of Fuling District, Chongqing 408000, China)

[Abstract] **Objective** To observe the positive rate of plasma cytomegalovirus DNA(CMV-DNA) level after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation(allo-HSCT), analysis and explore the risk factors related to CMV infection. **Methods** Choose 30 patients who had performed allo-HSCT in our department from July 2012 to September 2014. PCR were used regularly to detect the plasma CMV-DNA levels in these patients. The regular monitoring times were as follow: the first month(once a week), the second to third month(twice a week), the fourth to sixth month(once a month) after allo-HSCT respectively. The positive rates were counted in every period. **Results** Thirteen patients had CMV infection, and the infection rate were 43.3%. In the first month, there were 4 cases(13.3%) whose plasma CMV-DNA levels were positive, however, the positive cases in the second month, the third month, the fourth month, the fifth month and the sixth month were 11(36.7%), 2(6.7%), 0, 2(6.7%) and 0 respectively. Statistical data showed that it was in the second month after allo-HSCT that the CMV-DNA positive rate was higher than other periods. The analysis suggested that the positive rate of CMV-DNA related to the administration of rabbit anti-human thymocyte globulin(ATG), basiliximab, and the occurrence of acute graft versus host disease(GVHD), there were no relationship among gender, age, risk stratification of primary disease, HLA condition, preparative project, recovery time of neutrophil granulocyte. **Conclusion** It is necessary and beneficial to monitor blood CMV-DNA level regularly and take treatment early to avoid CMV related comorbidity after allo-HSCT.

[Key words] hematopoietic stem cell transplantation; cytomegalovirus infections; risk analysis

异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)为近年来恶性血液系统疾病治疗的重要方法,能有效缓解病情的进展甚至治愈某些恶性血液肿瘤,显著延长患者的生存时间。然而,allo-HSCT 后巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染可导致严重相关并发症,目前仍是移植后患者死亡的重要原因^[1-2],因此 allo-HSCT 后定期监测血 CMV-DNA 水平对于 CMV 感染的早期发现和治疗具有重大意义。本文对 30 例行 allo-HSCT 的患者行回顾性分析,探讨异基因移植后 CMV 感染的定期监测情况,并分析相关危险因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 连续收集 2012 年 6 月至 2014 年 9 月 30 例

在重庆医科大学附属第二医院行 allo-HSCT 患者,男 18 例,女 12 例,中位年龄 42 岁(12~60 岁),其中急性髓系白血病(AML)12 例,慢性髓细胞白血病(CML)7 例,慢性淋巴细胞白血病(CLL)3 例,急性淋巴细胞白血病(ALL)3 例,重型再生障碍性贫血(SAA)2 例, MDS 转 AML-M2 2 例,非霍奇金淋巴瘤(NHL)1 例。13 例单倍体相合造血干细胞移植,6 例人类白细胞抗原(HLA)无关供者全相合造血干细胞移植,11 例 HLA 亲缘全相合移植。外周血干细胞移植 10 例,外周血干细胞+骨髓混合移植 5 例,外周血干细胞+骨髓+脐带血间充质干细胞混合移植 15 例。移植前供、受者血清 CMV PCR 均阴性,25 例移植前化疗 1~2 疗程后达到完全缓解,5 例为未缓解。

1.2 方法

* 基金项目:重庆市科委自然科学基金资助项目(cstc2011jjA10064)。 作者简介:李欢(1991-),硕士,主要从事血液病方面的研究。

△ 通讯作者, Tel: 15902305571; E-mail: dengjccq@163.com。

1.2.1 预处理方案 全相合造血干细胞移植患者预处理方案:采用改良 Bu+Cy(移植前 7~5 d,Bu 1 mg/kg,每 6 小时 1 次,口服;移植前 4~3 d,Cy 50 mg · kg⁻¹ · d⁻¹,静脉注射),3 例 ALL 患者在此方案基础上均加用尼莫司汀(250 mg/m²,口服,移植前 3 d);SAA 亲缘全相合移植采用 Flu+Cy(移植前 10~5 d,Flu 25 mg · m⁻² · d⁻¹,静脉注射;移植前 4~3 d Cy 50 mg · kg⁻¹ · d⁻¹,静脉注射)。单倍体造血干细胞移植患者采用 Flu+Bu+Cy(移植前 10~6 d,Flu 25 mg · m⁻² · d⁻¹,静脉注射;移植前 6~4 d,Bu 1 mg/kg,每 6 小时 1 次,口服;移植前 3~2 d,Cy 50 mg · kg⁻¹ · d⁻¹,静脉注射)。

1.2.2 移植抗宿主病(GVHD)预防 GVHD 预防常规采用短程 MTX 加环孢菌素方案,13 例单倍体移植患者移植前加用吗替麦考酚酯、移植前 3~2 d 加用抗胸腺细胞球蛋白(ATG) 2.5 mg · kg⁻¹ · d⁻¹,移植 0 天予注射巴利昔单抗(抗 CD25 单抗)。移植后对发生 GVHD 患者可给予糖皮质激素、环孢素、他克莫司、吗替麦考酚酯治疗。GVHD 的诊断标准符合美国西雅图 Fred Hutchinson 癌症研究中心关于 GVHD 的诊断分度^[3]。发生 GVHD 0~I 度 14 例,II 度 10 例,III 度 4 例,IV 度 2 例。

1.2.3 肝静脉阻塞综合征(VOD)预防 移植前 10 d 开始使用前列地尔、复方丹参、低分子肝素预防 VOD,血小板小于 20×10⁹/L 时停用复方丹参、低分子肝素。

1.2.4 病毒感染的预防 移植前 1 周亲缘全相合移植患者口服阿昔洛韦 0.4 g 3 次/天;无关供者及单倍体相合移植患者静滴更昔洛韦 0.25 g 1 次/天移植当天停药。移植后采用 PCR 方法定期检测血 CMV-DNA 水平,CMV-DNA>500 copy/mL 为 CMV 阳性,若患者出现 CMV 阳性则给予更昔洛韦或膦甲酸钠抗病毒治疗直至 CMV 转阴,后续给予口服阿昔洛韦预防治疗至移植后 6 个月。

1.2.5 CMV 感染诊断标准 CMV 可在多部位引起感染,包括间质性肺炎、胃肠炎、肝炎、膀胱炎、视网膜炎等器官或组织损害。CMV 病:病原学检测明确有 CMV 感染,并出现发热或出现符合 CMV 感染的其他临床症状^[4],本院采用 PCR 荧光定量方法检测患者异基因造血干细胞移植后第 1 个月(每周 1 次)、第 2~3 个月(每 2 周 1 次)、第 4~6 个月(每月 1 次)静脉血中 CMV-DNA 的拷贝数,血浆 CMV-DNA>500 copy/mL 为阳性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 版统计软件分析数据,单因素分析采用 χ^2 检验,多因素分析采用 Logistic 回归分析,以 $\alpha=0.05$ 作为检验水准,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 CMV-DNA 阳性情况 30 例 allo-HSCT 后半年内,有 13 例出现 CMV 病毒感染临床症状及血浆中检测 CMV-DNA>500 copy/mL,阳性率为 43.3%。最早阳性时间为移植后 13 d,最晚发生时间为移植后 120 d,7 例出现胃肠道感染(53.8%),5 例出现 CMV 出血性膀胱炎(38.4%),1 例出现 CMV 感染相关性肺炎(7.7%),13 例经积极抗病毒治疗,12 例临床感染症状好转,复查 CMV-DNA 指标转阴,其中 1 例治疗后感染复发,经调整环孢素浓度、应用阿昔韦抗病毒及膦甲酸钠治疗后转阴。1 例 CMV 感染合并出血性膀胱炎患者积极抗病毒治疗后无效死亡。allo-HSCT 后第 1、2、3、4、5~6、7~8、9~10、11~12、13~16、17~20、21~24 周,监测血 CMV-DNA 阳性情况为 0、1(3.3%)、1(3.3%)、2(6.6%)、6(20.0%)、5(16.7%)、2(6.6%)、1(3.3%)、0、2(6.6%)、0。统计结果显示造血干细胞移植后半年内第 5 到第 8 周血 CMV 阳性率较高。

2.2 CMV 感染单因素相关分析 从单因素相关分析看,allo-HSCT 后 CMV 感染与性别、年龄、原发病危险分层、HLA 相合情况、预处理方案、中性粒细胞植入时间等无明显相关,但与兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(ATG)使用、巴利昔单抗使用、GVHD 发生程度等有相关性,具有统计学意义。CMV 感染在 ATG 使用者、巴利昔单抗未使用者、II~IV 度 GVHD 患者更高,见表 1。

表 1 CMV 感染单因素相关分析[n(%)]

临床因素	n	感染	未感染	χ^2	P
性别				1.832	>0.05
男	18	6(33.3)	12(66.7)		
女	12	7(58.3)	5(41.7)		
年龄(岁)				0.848	>0.05
<30	6	3(50.0)	3(50.0)		
≥30	24	7(29.2)	17(70.8)		
原发病危险分层				0.782	>0.05
标危	21	8(38.1)	13(61.9)		
高危	9	5(55.6)	4(44.4)		
HLA 相合情况				1.054	>0.05
亲缘全相合	11	3(27.3)	8(73.7)		
无关供者	6	4(66.7)	2(33.3)		
单倍体	13	6(46.2)	7(53.8)		
预处理方案				1.697	>0.05
改良 Bu+Cy	20	7(35.0)	13(65.0)		
其他方案	10	6(60.0)	4(40.0)		
ATG				6.266	<0.05
使用	13	9(69.2)	4(30.8)		
未使用	17	4(23.5)	13(76.5)		
巴利昔单抗				5.792	<0.05
使用	12	2(16.7)	10(83.3)		
未使用	18	11(61.1)	7(38.9)		
中性粒细胞植入(d)				2.039	>0.05
≤10	16	5(31.3)	11(68.9)		
>10	14	8(57.1)	6(42.9)		
GVHD				5.129	<0.05
0~I度	14	3(21.4)	11(78.6)		
II~IV度	16	10(62.5)	6(37.5)		

2.3 CMV 感染的多因素 Logistic 回归分析 对上述因素采用 Logistic 回归分析,显示 CMV 阳性与 ATG 使用、巴利昔单抗使用、GVHD 发生程度等有相关性,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 CMV 感染的多因素 Logistic 回归分析

因素	赋值	Wald χ^2	P	OR	95%CI
ATG	0=未用;1=使用	4.274	0.040	0.108	0.013~0.904
巴利昔单抗	0=未用;1=使用	4.552	0.033	12.559	1.229~28.358
GVHD	0=0~I度;1=II~IV度	4.274	0.039	0.099	0.011~0.887

3 讨 论

CMV 感染是 allo-HSCT 后严重并发症,定期监测血 CMV-DNA 水平对及早处理并发症,提高移植成功率具有重

要意义。本次分析显示造血干细胞移植后半年内第 2 个月 CMV 的感染率较高,这可能与该阶段造血功能已逐渐恢复、免疫抑制剂使用率高、GVHD 发生率增加有关。本文进行的相关分析亦提示与免疫抑制剂 ATG 的使用、GVHD 的发生程度呈正相关。

Zawilińska 等^[5]对 35 例 allo-HSCT 患者外周血病毒感染分析发现 80.0% 的患者出现混合性疱疹病毒感染,以 2 到 3 种病毒混合感染为主,尤其是 CMV 和 EBV(65.0%),表明行 allo-HSCT 后出现严重的 CMV 感染不仅仅是因为 CMV 本身的致病特性,也包括其他病毒混合感染的累加效应。有研究显示造血干细胞移植后 100 d 内的血液病毒感染发生率达 42.0%^[6],可能与移植前大剂量的放化疗造成患者消化道黏膜损伤、中性粒细胞缺乏及免疫功能低下等原因导致早期感染有关。CMV 急性或反复感染有多种临床表现,轻者可无明显症状或仅表现为巨细胞病毒血症,重者可引起全身多系统受累甚至危及生命,如果不治疗,CMV 病死率为 90.0% 左右。因此,强调早期发现并及时治疗尤为关键。

造血干细胞移植术后 CMV 感染与术后预防和治疗 GVHD 过程中免疫抑制剂的应用及机体免疫功能密切相关。ATG 作为一种较强的免疫抑制剂,可对抗人 T 淋巴细胞,抑制细胞介导免疫。本研究中 30 例患者有 13 例患者在 GVHD 的预防中使用 ATG,其中 9 例有 CMV 感染,感染率较高。巨细胞病毒是一种机会性感染病毒,对于体内潜伏 CMV 患者,体内免疫抑制药物浓度升高容易导致 CMV 病^[7],这可能是导致使用 ATG 患者 CMV 感染率较高的原因。相关文献显示 CMV 可以通过改变宿主细胞表面抗原引起 GVHD^[8]。而对于 GVHD 的免疫抑制治疗又会增加巨细胞病毒等其他机会性病毒的感染风险,两者可形成一个恶性循环,不利造血干细胞移植后免疫重建。虽然有报道 allo-HSCT 后 CMV 的复制可以诱导抗肿瘤效应,但 ATG 的使用增加 CMV 感染风险,最终并不带来益处^[9]。故对于免疫功能抑制、功能低下及免疫功能未重建的 allo-HSCT 患者而言,需要在移植后定期监测 CMV-DNA,及时早期发现并积极治疗才能有效降低 CMV 感染率^[10]。

抗 CD25 单克隆抗体(巴利昔单抗)是一种人与鼠嵌合型单抗,它能在 T 细胞克隆增殖前抑制白介素-2 介导的 T 淋巴细胞活化与增殖,具有选择性抑制 T 细胞功能,从而达到预防造血干细胞移植后 GVHD 的作用^[11]。相关研究显示,在无关供者及单倍体造血干细胞移植中应用巴利昔单抗替代 ATG 预防 GVHD 取得了良好的效果^[12-14],巴利昔单抗具有预防和治疗单倍体骨髓移植 GVHD 效应,临床显示对免疫功能重建无明显影响,应用巴利昔单抗没有增加骨髓移植患者白血病的复发和感染率。同时,本研究显示预防 GVHD 使用抗 CD25 单抗患者比未使用者 CMV 感染率低,考虑与使用巴利昔单抗后患者免疫重建未受到明显影响有关。因此,预防 GVHD 可考虑采用 ATG 联合巴利昔单抗,既增加抗 GVHD 效应,同时不增加 CMV 感染风险。

GVHD 程度与 CMV 感染亦具相关性,GVHD II ~ III 度患者具有较高的 CMV 感染风险。本研究结果 GVHD 0 ~ I 度患者 CMV 阳性率为 21.4%,GVHD II ~ IV 度患者 CMV 阳性率为 62.5%,与文献报道一致^[15]。严重 GVHD 患者需要使用更多免疫抑制剂,这就可能增加 CMV 感染风险。因此,合理选择药物,适时预防 GVHD 可一定程度减少 CMV 感染率。

对于 CMV 感染的治疗,在预处理期间常规应用阿昔洛韦预防感染,临床治疗上首选更昔洛韦和膦甲酸钠,更昔洛韦较

膦甲酸钠对巨细胞病毒的感染治疗更具特异性,然而其常见的不良反应为骨髓抑制,对于移植后粒缺或者血小板重度减少的感染患者不宜使用;膦甲酸钠的骨髓抑制作用少见,而且适用于免疫功能损害耐阿昔洛韦的巨细胞感染,其较为常见的不良反应为肾功能损伤及电解质紊乱,对肾功能异常的感染患者应慎用。郭智等^[16]对 140 例 allo-HSCT 后巨细胞病毒感染患者使用阿昔洛韦或膦甲酸钠的近期疗效可靠,并未出现明显脏器损伤。本院移植的 30 例患者采用 PCR 方法对患者外周血 CMV-DNA 定期监测,及时给予阿昔洛韦、膦甲酸钠及丙种球蛋白抗病毒抢先治疗,获得了较好的效果,13 例感染患者仅 1 例死于 CMV 相关出血性膀胱炎。

本研究例数较少,仅是对 allo-HSCT 后早期阶段 CMV-DNA 阳性情况分析,对移植后长期生存患者 CMV 感染情况,有待今后进一步分析。

参考文献

- [1] Mir MA, Battiwalla M. Immune deficits in allogeneic hematopoietic stem cell transplant(HSCT) recipients[J]. *Myopathologia*, 2009, 168(6):271-282.
- [2] Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, et al. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients; a systematic review[J]. *Virology*, 2008, 5: 47.
- [3] Shaukat A, Bakri F, Young P, et al. Invasive filamentous fungal infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients after recovery from neutropenia: clinical, radiologic, and pathologic characteristics[J]. *Myopathologia*, 2005, 159(2):181-188.
- [4] Joos L, Chhajed PN, Wallner J, et al. Pulmonary infections diagnosed by BAL: a 12-year experience in 1 066 immunocompromised patients[J]. *Respir Med*, 2007, 101(1):93-97.
- [5] Zawilińska B, Kosz-Vnenchak M, Piatkowska-Jakubas B, et al. Herpesviruses mixed infections in allogeneic stem cell recipients (allo-HSCT)[J]. *Przegl Epidemiol*, 2008, 62(1):39-46.
- [6] Bock AM, Cao Q, Ferrieri P, et al. Bacteremia in blood or marrow transplantation patients: clinical risk factors for infection and emerging antibiotic resistance[J]. *Biol Blood Marr Transpl*, 2013, 19(1):102-108.
- [7] Sarmiento J, Rodriguez-Molina J, Fernandez-Yanez J, et al. IgG monitoring to identify the risk for development of infection in heart transplant recipient[J]. *Transpl Infect Dis*, 2006, 8(1):49-53.
- [8] Appleton AL, Sviland L. Pathogenesis of GVHD: role of herpes viruses[J]. *Bone Marrow Transplant*, 1993, 11(5):349-355.
- [9] Busca A, Passera R, Pini M, et al. The use of ATG abrogates the antileukemic effect of cytomegalovirus reactivation in patients with acute myeloid leukemia receiving grafts from unrelated donors[J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(6):117-121.
- [10] Gerna G, Baldanti F, Middeldorp J, et al. Use of CMV transcripts for monitoring of CMV infections in transplant recipients[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2000, 16(4):455-460.

表 3 Id1 mRNA 在两组骨髓细胞中表达水平(±s)

组别	n	Id1 mRNA	t	P
观察组	40	2.80±0.87	9.514	0.000
对照组	25	1.37±0.51		

表 4 Id1mRNA 在观察组患者按不同临床指标分组中的表达情况

项目	n	Id1 mRNA	t	P
性别			-1.958	0.058
男	22	2.78		
女	18	2.82		
年龄(岁)			-1.588	0.121
>60	17	2.83		
≤60	23	2.78		
临床分期			-4.575	0.014
I+II期	20	2.42		
III+IV期	20	3.18		
LDH			-5.780	0.003
≤正常值	21	2.33		
>正常值	19	3.27		
结外器官受累*			-6.047	0.002
无	28	2.56		
有	12	3.37		

*:结外器官受累包含肺、骨、肝、骨髓。

3 讨论

DLBCL 作为最常见的成人侵袭性淋巴系统肿瘤,病因不明,通常对化疗反应效果佳,与利妥昔单抗联合化疗完全缓解率高,长期无病生存率为 50%~60% [2],但患者也存在治疗后耐药,甚至出现复发,严重影响了 DLBCL 患者的长期生存与预后。随着对 DLBCL 发病机制研究的不断深入,人们发现一些异常基因以及其蛋白的表达可能与淋巴瘤的发病有关,其可影响肿瘤细胞生长、分化和凋亡 [3]。

Id 具有一些癌基因的属性,属于螺旋-环-螺旋(helix-loop-helix,HLH) 转录因子家族的成员,包括 Id1、Id2、Id3、Id4。Id 蛋白与造血干细胞、淋巴细胞等的分化有关,影响造血系统、淋巴系统等正常的发育成熟。其中,大量研究表明 Id1 不仅参与细胞的增殖与分化,还与肿瘤的侵袭力、肿瘤的血管生成以及临床预后密切相关。关于其与前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、胃癌、结直肠癌、胰腺癌等肿瘤相关性的研究已在国内外广泛展开,但 DLBCL 中关于 Id1 的研究未见报道。为明确 Id1 在 DLBCL 患者的临床意义,通过分析 DLBCL 组织中分化抑制因子 Id1 蛋白以及骨髓细胞中 Id1 基因的表达水平,结果表明 Id1 蛋白与 Id1 基因在 DLBCL 组织中与骨髓细胞中表达水平高于 RH。Id1 在其他肿瘤中存在过度增高异常表达,如肺癌、

乳腺癌、肝癌、结直肠癌等 [4-5],这与本研究结果一致,分析作用机制与其通过抑制肿瘤细胞凋亡与分化、影响肿瘤细胞周期分布、诱导肿瘤细胞增殖、促进肿瘤血管新生与侵袭转移有关 [6],进一步分析预后相关因素表明 DLBCL 患者组织中的 Id1 蛋白表达与患者性别、年龄无关,与临床分期、LDH 高低、结外器官受累情况等影响患者预后的指标有关,对于合并淋巴结外器官浸润、临床分期的增加、LDH 的增高 DLBCL 患者,患者 Id1 的表达也相应增加,提示 Id1 对 DLBCL 的病情预后判断可能有价值。有研究发现 Id1 与多种肿瘤的淋巴结转移、浸润范围、分化程度及临床分期相关 [7-8]。这将为 DLBCL 的诊断和治疗提供新的思路,为 DLBCL 抗肿瘤药物的开发提供新的可能作用靶点,并为了解 Id1 特异性和非特异性抑制剂在肿瘤治疗的不同阶段的效果提供分子基础。

综上所述,Id1 异常高表达可能与 DLBCL 的发生发展预后有关,Id1 可能为 DLBCL 预后不良指标。但在 DLBCL 患者中 Id1 蛋白与其他蛋白互相作用的具体机制以及调控 Id1 基因表达的上游因子、下游效应子具体作用机制仍有待于进一步研究。

参考文献

- [1] 葛均波,徐永健.内科学[M].北京:人民卫生出版社,2013,596-597.
- [2] 克晓燕.淋巴瘤诊疗手册[M].北京:人民卫生出版社,2010,180-181.
- [3] 沈志祥,朱熊增.恶性淋巴瘤[M].北京:人民卫生出版社,2011,57-60.
- [4] Chen D,Forootan SS,Gosney JR. Increased expression of Id1 and Id3 promotes tumorigenicity by enhancing angiogenesis and suppressing apoptosis in small cell lung cancer[J]. Genes Cancer,2014,5(56):212-225.
- [5] Gumireddy K,Li A,Kossenkov AV. ID1 promotes breast cancer metastasis by S100A9 regulation[J]. Mol Cancer Res,2014,12(9):1334-1343.
- [6] 朱博,宋超,王萍. ID1 蛋白在胃癌组织中的表达及临床意义[J]. 上海交通大学学报,2013,33(3):298-302.
- [7] Yang G,Zhang Y,Xiong J. Downregulation of Id1 by small interfering RNA in gastric cancer inhibits cell growth via the Akt pathway[J]. Mol Med Report, 2012,5:1075-1079.
- [8] Munipalle PC,Viswanath YK,Davis PA, et al. Prognostic value of hypoxia inducible factor 1α in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Dis Esophagus,2011,24:177-181.

(收稿日期:2015-04-15 修回日期:2015-06-16)

(上接第 4038 页)

- [11] Przepiorcka D,Kernan NA,Ippoliti C, et al. Daclizumab, a humanized anti-interleukin-2 receptor alpha chain antibody, for treatment of acute graft-versus-host disease[J]. Blood,2000,95(1):83-89.
- [12] 胡亮钉,陈虎,江岷,等. CD25 单克隆抗体在无血缘关系供者造血干细胞移植中预防急性移植物抗宿主病的临床研究[J]. 中华血液学杂志,2006,27(7):495-496.
- [13] 纪树荃,陈惠仁,王恒湘,等. G-CSF 预处理供者单倍体相合骨髓移植加用 CD25 单克隆抗体预防急性 GVHD 的临床研究[J]. 中国实验血液学杂志,2002,10(5):447-451.

- [14] 孙丽华,孟庆祥,王钧,等. 抗 CD25 单抗与抗胸腺细胞球蛋白在半相合造血干细胞移植中疗效分析[J]. 解放军医药杂志,2013,25(7):42-45.
- [15] 陈列光,罗依,胡永仙,等. 异基因造血干细胞移植后长期生存患者 CMV 感染的监测[J]. 中华医学杂志,2014,94(40):3145-3149.
- [16] 郭智,陈惠仁,刘晓东,等. 异基因造血干细胞移植后发生巨细胞病毒感染的临床分析[J]. 中国实验血液学杂志,2012,20(4):971-974.

(收稿日期:2015-04-18 修回日期:2015-07-20)