

低剂量芦可替尼在 26 例移植后急慢性移植物抗宿主病中的临床疗效和不良反应观察*

花京剩¹ 黄晓雯² 仇惠英²

[摘要] 目的:评价采用小剂量芦可替尼治疗血液系统恶性肿瘤患者异基因移植后,急慢性移植物抗宿主病(GVHD)的疗效及安全性。方法:回顾性分析 26 例急慢性 GVHD 患者,在移植后中位时间 9(1~56)个月,一线或二线免疫抑制剂治疗基础上加用芦可替尼,予以 5 mg 每日 2 次持续口服,症状缓解后 5 mg 每日 1 次再减量至 5 mg 隔日 1 次口服维持治疗,动态观察临床疗效并记录药物不良反应。结果:26 例患者服药中位时间 61.5(7~184) d,其中 14 例(53.8%)完全缓解,9 例(34.6%)部分缓解,3 例(11.5%)无效,急性、慢性 GVHD 患者缓解率分别达 90.9%(10/11)和 86.7%(13/15),总体有效率为 88.5%。服药后起效时间 10(3~30) d,皮肤、肝脏、肠道、口腔、肺部、肌肉骨骼、眼睛 GVHD 有效率分别为 18/20、2/3、3/3、5/8、1/1、1/1、3/3。1 例患者停药出现复发,继续芦可替尼治疗后获得部分缓解。1 例患者出现 CMV 肺炎后死亡,其余均存活。结论:低剂量芦可替尼作为二线药物治疗急慢性 GVHD 患者耐受性良好,并具有较好疗效。

[关键词] 芦可替尼;异基因造血干细胞移植;急性移植物抗宿主病;慢性移植物抗宿主病

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2019.11.008

[中图分类号] R457.7 [文献标志码] A

The clinical efficacy and safety of low-dose ruxolitinib in the treatment of 26 acute and chronic graft-versus-host disease patients

HUA Jingsheng¹ HUANG Xiaowen² QIU Huiying²

(¹Department of Hematology, Taizhou Municipal Hospital of Zhejiang Province, Taizhou, 318000, China; ²Jiangsu Institute of Hematology, the First Affiliated Hospital of Soochow University)

Corresponding author: QIU Huiying, E-mail: qiuhuiying8303@suda.edu.cn

Abstract Objective: To evaluate the efficacy and safety of low-dose ruxolitinib in the treatment of patients with hematological malignancies with acute and chronic graft-versus-host disease (GVHD) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Method:** A retrospective analysis of 26 acute and chronic GVHD patients was made. The median time after transplantation was 9(1-56) months. The patients received ruxolitinib 5 mg twice per day on the basis of original immunosuppressors. After remission, it was reduced to 5 mg once per day to 5 mg every other day. During this period, the clinical efficacy and adverse events were observed. **Result:** The median time of taking ruxolitinib was 61.5(7-184) days in 26 patients, of which 14 cases (53.8%) achieved complete response, 9 cases (34.6%) achieved partial response and 3 cases (11.5%) had no effect. The remission rates of acute and chronic GVHD patients were 90.9% (10/11) and 86.7% (13/15), respectively. The overall effective rate was 88.5%. The effective time after taking ruxolitinib was 10(3-30) days. It led to complete/partial remission of skin (18/20), liver (2/3), intestinal (3/3), oral (5/8), lung (1/1), musculoskeletal (1/1), and eye (3/3). One patient had relapsed due to drug withdrawal and gained partial remission after continuing treatment. One patient died due to CMV pneumonia and the rest survived. **Conclusion:** Low-dose of ruxolitinib as a second-line drug for acute and chronic GVHD patients is well tolerated and has good efficacy.

Key words ruxolitinib; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; acute graft-versus-host disease; chronic graft-versus-host disease

移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)是异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)后

的并发症之一,影响患者移植相关死亡率、远期生存率及移植后生活质量。糖皮质激素是标准一线治疗方案,但对于糖皮质激素不能有效控制病情的患者,虽然采用他克莫司、抗 CD25 单抗、雷帕霉素等二线用药,疗效仍不尽人意。为了减轻 GVHD 严重程度,减少移植相关死亡率,提高 allo-HSCT 的成功率^[1],可采用芦可替尼作为二线用药。多项

* 基金项目:江苏省自然科学基金(No. BE2018652)

¹浙江省台州市立医院血液科(浙江台州,318000)

²苏州大学附属第一医院 江苏省血液病研究所

通信作者:仇惠英, E-mail: qiuhuiying8303@suda.edu.cn

临床研究结果表明^[2-4], 芦可替尼作为 JAK2 抑制剂, 在骨髓纤维化患者中取得了良好疗效, 有研究认为其在 GVHD 预防和治疗中有诱导免疫耐受的作用^[5]。因此, 在本研究中我们采用小剂量芦可替尼治疗激素疗效不佳的急性慢性 GVHD 患者 26 例, 对临床疗效和不良反应进行初步观察, 现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料

26 例 allo-HSCT 后急性移植物抗宿主病 (aGVHD) 及慢性移植物抗宿主病 (cGVHD) 患者纳入研究, 其中男女各 13 例, 中位年龄 22 (10~51) 岁; 急性髓系白血病 14 例, 急性淋巴细胞白血病 8 例, 急性杂合细胞白血病 2 例, T 淋巴瘤母细胞淋巴瘤 1 例, 骨髓增生异常综合征 1 例。在本研究中, 采用西雅图 Glucksberg 分级系统对 aGVHD 进行分级评估, 并据美国国立卫生研究院 (NIH) 的 GVHD 共识工作组意见, 将移植后 100 d 内发生的经典 aGVHD 及持续性、复发性及晚发性 aGVHD 均归为急性 GVHD。根据病变的广泛程度将 cGVHD 分为局限型和广泛型。所有纳入的患者在同种异体干细胞移植后发生 I~III 度 aGVHD 及局限性/广泛性 cGVHD, 采纳标准为激素冲击 3 d 以上后病情改善不明显的 aGVHD 患者和一线治疗后无效的 cGVHD 患者。本研究中 aGVHD 患者 11 例, 6 例为经典 aGVHD, 3 例为持续性 aGVHD, 2 例为晚发性 aGVHD; cGVHD 患者 15 例, 8 例为局限性 cGVHD, 7 例为广泛性 cGVHD。GVHD 累及器官有皮肤 20 例, 肝脏 3 例, 肠道 3 例, 口腔 8 例, 肺部 1 例, 肌肉骨骼 1 例, 眼睛 3 例。

1.2 移植类型

供受体行 HLA-A、B、C、DR、DQ 10 个位点配型, 根据供者来源, 其中同胞全相移植 10 例, 无关全相移植 2 例, 单倍体半相移植 14 例。干细胞来源于骨髓移植 1 例, 外周血干移植 7 例, 骨髓+外周血干移植 6 例, 骨髓+脐血移植 3 例, 脐血+骨髓+外周血干移植 9 例。26 例恶性血液病患者均采用 BUCY 为主的预处理方案。GVHD 预防: 同胞全相移植采用环孢菌素+短程甲氨喋呤, 无关供体和单倍体半相移植采用 ATG+环孢菌素+吗替麦考酚酯+短程甲氨喋呤。

1.3 治疗方法

芦可替尼起始剂量按 5 mg 每日 2 次持续口服^[2], 具体用药情况见表 1。后根据患者用药期间临床症状缓解情况 (如皮疹范围、每日腹泻量) 及相关实验室检查结果如血常规、肝酶、胆红素水平等调整用药剂量及用药时间, 症状缓解后先减量至 5 mg 每日 1 次再减量至 5 mg 隔日 1 次口服维持治疗, 部分患者在获得完全缓解 (CR) 或部分缓解

(PR) 后完全停药。为避免减停原免疫抑制剂使患者 GVHD 加重, 不予停用原免疫抑制剂, 在其基础上加用芦可替尼以达到联合应用下 GVHD 快速控制。在芦可替尼口服期间观察并记录有无药物不良反应。如患者出现血小板进行性下降 ($\leq 20 \times 10^9/L$), 则调整用药频度或停止用药。患者均按计划接受治疗并进行随访, 定期监测血常规、生化全套、嵌合度、骨髓检查和残留病灶等。

1.4 疗效评估标准

对纳入研究的 GVHD 患者病情进行跟踪随访, CR 指排异器官的所有 GVHD 表现完全消失; PR 指 aGVHD 分级评分降低或者 cGVHD 症状有改善; 进展 (PD) 指 aGVHD 分级评分升高或者 cGVHD 症状有进展; 无效 (NR) 指排异器官的 GVHD 表现无明显变化。CR 和 PR 为有效。

2 结果

2.1 疗效分析

26 例患者服药中位时间 61.5 (7~184) d, 23 例患者 GVHD 得到控制, 其中 14 例 (53.8%) 获 CR, 9 例 (34.6%) 获 PR, aGVHD、cGVHD 患者缓解率分别达 90.9% (10/11) 和 86.7% (13/15), 总体有效率为 88.5%。中位随访时间为 3 (2~10) 个月。目前 9 例患者停用过芦可替尼, 1 例出现停药后 GVHD 进展, 复又治疗, 其余 8 例已完全停药, 停药后未见明显进展, 1 例出现 CMV 感染后死亡, 17 例患者截至末次随访时间 (2019 年 3 月) 仍在口服治疗中。

26 例患者服药后起效时间为 10 (3~30) d, 部分患者最佳疗效仍未达到, 各器官对芦可替尼治疗反应性如下: 皮肤、肝脏、肠道、口腔、肺部、肌肉骨骼、眼睛 GVHD 有效率分别为 18/20、2/3、3/3、5/8、1/1、1/1、3/3。按受累器官评价疗效: aGVHD 中, 皮肤 CR 7 例, PR 3 例, 肠道 CR 1 例, PR 2 例, 肝脏 CR 1 例, NR 1 例; cGVHD 中, 皮肤 CR 6 例, PR 3 例, NR 2 例, 口腔 PR 4 例, NR 2 例, 肺部 CR 1 例, 肌肉骨骼 CR 1 例, 眼睛 CR 3 例。芦可替尼在各种类型 GVHD 中的起效时间分别为: aGVHD I 型 (1 例) 3 d, aGVHD II 型 (4 例) 7.25 d, aGVHD III 型 (5 例) 9.80 d, 局限型 cGVHD (7 例) 12.86 d, 广泛型 cGVHD (6 例) 15.17 d。

2.2 治疗相关不良反应

在此项回顾性分析中评估不良反应与芦可替尼间的关系非常复杂, 1 例 (例 10) 患者在服药后 46 天出现 CMV 感染后死亡事件, 无血液学不良事件发生。1 例 (例 19) 在治疗过程中出现轻度胃肠道反应, 表现为腹胀、暖气, 停药 3 天后自行缓解, 后继续按原剂量口服芦可替尼治疗, 未再出现上述不良反应。

表 1 26 例患者的临床特点、治疗方案及疗效

编号	累及部位	分级/度	免疫抑制剂	芦可替尼服用时间/d	芦可替尼起效时间/d	移植至芦可替尼治疗时间/月	疗效
1	皮肤	II	糖皮质激素、他克莫司、吗替麦考酚酯	60	10	3	PR
2	皮肤、肠道	II	糖皮质激素、他克莫司	10	7	1	CR
3	皮肤	III	他克莫司、糖皮质激素	63	10	12	PR
4	肠道、皮肤	II	环孢素、糖皮质激素	64	7	8	PR
5	皮肤、肝脏	III	他克莫司、吗替麦考酚酯	91	14	7	CR
6	皮肤、口腔	III	他克莫司、吗替麦考酚酯	84	7	18	CR
7	肝脏、口腔	III	糖皮质激素	14	0	5	NR
8	皮肤	II	糖皮质激素	35	5	1	CR
9	皮肤	I	他克莫司	53	3	1	CR
10	肠道	III	糖皮质激素、环孢素	46	15	2	PR
11	皮肤	III	糖皮质激素、环孢素	7	3	2	CR
12	皮肤	局限	他克莫司	7	3	8	CR
13	皮肤	局限	他克莫司、糖皮质激素	73	7	13	CR
14	肝脏	局限	他克莫司、吗替麦考酚酯	120	10	15	CR
15	皮肤	局限	他克莫司	184	15	6	CR
16	皮肤、口腔、眼睛、肺部	广泛	吗替麦考酚酯	107	10	32	PR
17	皮肤、眼睛、口腔	广泛	糖皮质激素、他克莫司、吗替麦考酚酯	88	30	29	PR
18	口腔、皮肤	广泛	他克莫司、吗替麦考酚酯	60	0	30	NR
19	皮肤、口腔	广泛	他克莫司	96	16	22	CR
20	皮肤	广泛	糖皮质激素、环孢素	142	12	10	PR
21	口腔	局限	环孢素	30	30	7	PR
22	皮肤	局限	他克莫司、吗替麦考酚酯	60	0	23	NR
23	口腔、眼睛	广泛	环孢素	30	16	56	PR
24	关节	局限	环孢素	65	10	24	CR
25	皮肤	广泛	糖皮质激素、环孢素	84	7	13	CR
26	皮肤	局限	糖皮质激素、他克莫司、吗替麦考酚酯	90	15	20	CR

2.3 复发事件

1 例患者(例 1)在芦可替尼治疗 30 天达到 PR 后停药,后出现皮肤 GVHD 进展表现,皮疹范围扩大至 75%,停药 26 天后继续给予芦可替尼 5 mg 每日 2 次联合他克莫司治疗,目前获得 PR,截至末次随访时间仍继续治疗。

3 讨论

GVHD 目前仍然是 allo-HSCT 及供体淋巴细胞输注后的严重并发症之一,近年来随着二线治疗方法逐渐应用,GVHD 患者的疗效和生存情况也有了一定的改善^[6-7]。本研究结果显示,JAK1/2 抑制剂芦可替尼为非常有效的二线治疗方法,总体有效率为 88.5%,在 aGVHD 和 cGVHD 患者中缓解率分别达 90.9%(10/11)和 86.7%(13/15),起效较快,毒副作用小。

芦可替尼在 2014 年被批准用于治疗中等或高风险原发性骨髓纤维化^[3-4],最早由 Spoerl 等^[2]在小鼠模型中发现可有效控制 GVHD。机制是 JAK1/2 具有递呈 GVHD 相关炎性细胞因子的信

号传导功能,包括干扰素- γ (IFN- γ)及白细胞介素家族等。故芦可替尼可通过抑制 JAK1/2 信号传导,阻断 T 细胞表达 JAK-STAT 途径,进而抑制供体 T 细胞扩增和炎性细胞因子生成,促进调节性 T 细胞分化,降低 GVHD 反应^[8]。

芦可替尼的临床前效应在小鼠模型中得到证实后,6 例接受治疗的激素抵抗性 GVHD(SR-GVHD)患者同样证实了其疗效^[5,8]。随后欧洲和美国 19 家研究中心^[9]进行的 95 例 SR-GVHD 患者经芦可替尼治疗后的随访结果显示,aGVHD 患者的缓解率为 81.5%,6 个月生存率为 79%(67.3%~90.7%),cGVHD 患者的缓解率为 85.4%,6 个月生存率为 97.4%(92.3%~100%)。同时芦可替尼治疗缓解的 GVHD 复发率低,aGVHD 的复发率为 6.8%;cGVHD 患者的复发率为 5.7%。本研究中治疗总体有效率为 88.5%,由于随访时间尚短,仅有 1 例患者因并发 CMV 肺炎死亡,1 例患者停药后复发,与国外文献报道结果相似。

芦可替尼在激素依赖性 GVHD(SD-GVHD) 患者治疗上也表现了良好疗效。Khoury 等^[10]观察到芦可替尼在中重度 cGVHD 中的高反应率,报道了 19 例中重度 SD-cGVHD 接受芦可替尼作为 ≥ 2 线挽救治疗,根据 NIH 共识标准,18 例获得 PR,1 例获得 CR。反应早期发生并持续,达到停药(68%)及减少糖皮质激素剂量(21%)的治疗效果。国内党四华等^[11]于 2018 年报道临床研究,使用芦可替尼治疗移植后减停免疫抑制出现 GVHD 的 4 例患者,结果 4 例患者均表现持续 PR,未观察到明显的不良反应。艾昊等^[12]研究发现,使用芦可替尼治疗 10 例难治性 GVHD 患者,3 例 aGVHD 患者中 1 例获得 CR,2 例获得 PR,获得疗效的中位时间为 30(21~42) d,而 7 例 cGVHD 患者中 6 例获得 CR,1 例获得 PR,提示芦可替尼治疗 cGVHD 疗效更佳,出现的不良反应轻微。

虽然没有开展芦可替尼与其他二线治疗的对照试验,但结合相关文献报道,雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制剂的有效率为 24%~72%^[13-15]。霉酚酸酯的有效率在 15%~31%^[16-17],体外光疗的反应率在 47%~62%^[18-21]。抗人胸腺免疫球蛋白在 SR-GVHD 患者中的有效率为 21.5%~55.0%^[22-24]。鉴于直接比较不同研究的有效率具有局限性,目前尚不能肯定芦可替尼优于其他二线治疗方案,但也提示了芦可替尼相较于其他二线药物可能存在的优越性^[9]。

在本研究中,由于芦可替尼价格昂贵,我们采取了与国外相比更小剂量的治疗量,既避免了大剂量芦可替尼 30~40 mg(骨髓增殖性肿瘤治疗剂量)引起的药物不良事件,也节约了患者的经济费用。国外文献报道一般采用 5~10 mg 每日 2 次,或者起始剂量 5 mg 每日 2 次后加量至 10 mg 每次 2 次,在此剂量下 aGVHD 和 cGVHD 患者中分别有 33.3%和 14.6%出现巨细胞病毒再激活,与其他二线治疗报道的 GVHD 患者巨细胞病毒再激活率相当^[14]。本研究中 aGVHD 患者中有 1 例出现 CMV 感染后死亡事件,无血液学不良反应,另 4 例患者出现 1 级血液学不良反应,无 2~4 级血液学不良反应发生,药物剂量不需要作调整,不良反应亦无进展。

国内外既往研究表明,芦可替尼通过对 GVHD 中 JAK-STAT 信号通路发挥相关的生物学作用达到治疗效果,然而其对移植抗白血病反应和抗感染免疫反应可能存在的影响仍是一个争议问题。因此,需要进行更大规模的临床 II~III 期对照试验并与最佳治疗方法进行比较。德国一项芦可替尼多中心 II 期临床试验已于 2016 年展开(NCT02396628)^[25],有望提供相应的临床数据。

综上,小剂量芦可替尼治疗急慢性 GVHD 患

者耐受较好,且表现出了较好的疗效。本研究为回顾性分析,样本量小,存在一定的回忆偏倚,随访时间较短,需要进一步的随访观察。芦可替尼作为新型的 GVHD 二线药物,其对正常免疫功能的影响及更长期并发症的发生情况仍需评估,最佳剂量和药物持续时间也暂时未知,考虑到口服方便以及安全性和有效性,芦可替尼为急慢性 GVHD 提供了一种有前途的治疗方案,值得对照多中心前瞻性试验中进一步研究。

参考文献

- [1] Betts BC, Bastian D, Iamsawat S, et al. Targeting JAK2 reduces GVHD and xenograft rejection through regulation of T cell differentiation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018, 115: 1582-1587.
- [2] Spoerl S, Mathew NR, Bscheider M, et al. Activity of therapeutic JAK 1/2 blockade in graft-versus-host disease[J]. Blood, 2014, 123: 3832-3842.
- [3] Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis[J]. N Engl J Med, 2012, 366: 787-798.
- [4] Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis[J]. N Engl J Med, 2012, 366: 799-807.
- [5] Camiti C, Gimondi S, Vendramin A, et al. Pharmacologic inhibition of JAK1/JAK2 signaling reduces experimental murine acute GVHD while preserving GVT effects[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21: 3740-3749.
- [6] Bonifazi F, Solano C, Wolschke C, et al. Acute GVHD prophylaxis plus ATLG after myeloablative allogeneic haemopoietic peripheral blood stem-cell transplantation from HLA-identical siblings in patients with acute myeloid leukaemia in remission: final results of quality of life and long-term outcome analysis of a phase 3 randomised study[J]. Lancet Haematol, 2019, 6: e89-e99.
- [7] Belle L, Agle K, Zhou V, et al. Blockade of interleukin-27 signaling reduces GVHD in mice by augmenting Treg reconstitution and stabilizing Foxp3 expression[J]. Blood, 2016, 128: 2068-2082.
- [8] Teshima T. JAK inhibitors: a home run for GVHD patients? [J]. Blood, 2014, 123: 3691-3693.
- [9] Zeiser R, Burchert A, Lengerke C, et al. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey[J]. Leukemia, 2015, 29: 2062-2068.
- [10] Khoury HJ, Langston AA, Kota VK, et al. Ruxolitinib: a steroid sparing agent in chronic graft-versus-host disease[J]. Bone Marrow Transplant, 2018, 53: 826-831.
- [11] 党四华, 刘岑, 仲照东, 等. Allo-HSCT 后芦可替尼抗移植抗宿主病与抗白血病复发的作用[J]. 中华器官移植杂志, 2018, 39(6): 333-337.
- [12] 艾昊, 符粤文, 王勇奇, 等. 芦可替尼挽救性治疗难治性急慢性移植抗宿主病的疗效及安全性观察[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(12): 1026-1029.
- [13] Benito A I, Furlong T, Martin PJ, et al. Sirolimus (ra-

- pamycin) for the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease [J]. *Transplantation*, 2001, 72:1924-1929.
- [14] Ghez D, Rubio MT, Maillard N, et al. Rapamycin for refractory acute graft-versus-host disease [J]. *Transplantation*, 2009, 88:1081-1087.
- [15] Hoda D, Pidala J, Salgado-Vila N, et al. Sirolimus for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45:1347-1351.
- [16] Ali H, Palmer J, Eroglu Z, et al. Mycophenolate mofetil-based salvage as acute GVHD prophylaxis after early discontinuation of tacrolimus and/or sirolimus [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50:307-309.
- [17] Lai YR, Chen YH, Hu DM, et al. Multicenter phase II study of a combination of cyclosporine a, methotrexate and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis: results of the Chinese Bone Marrow Transplant Cooperative Group (CBMTCG) [J]. *J Hematol Oncol*, 2014, 7:59.
- [18] Das-Gupta E, Dignan F, Shaw B, et al. Extracorporeal photopheresis for treatment of adults and children with acute GVHD; UK consensus statement and review of published literature [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49:1251-1258.
- [19] Nygaard M, Karlsmark T, Andersen NS, et al. Longitudinal follow-up of response status and concomitant immunosuppression in patients treated with extracorporeal photopheresis for chronic graft versus host disease [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54:35-43.
- [20] Berger M, Albani R, Sini B, et al. Extracorporeal photopheresis for graft-versus-host disease: the role of patient, transplant, and classification criteria and hematologic values on outcome-results from a large single-center study [J]. *Transfusion*, 2015, 55:736-747.
- [21] Yalniz FF, Murad MH, Lee SJ, et al. Steroid refractory chronic graft-versus-host disease: cost-effectiveness analysis [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24:1920-1927.
- [22] Socie G, Vigouroux S, Yakoub-Agha I, et al. A phase 3 randomized trial comparing inolimomab vs usual care in steroid-resistant acute GVHD [J]. *Blood*, 2017, 129:643-649.
- [23] Storek J, Mohty M, Boelens JJ. Rabbit anti-T cell globulin in allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21:959-970.
- [24] Rashidi A, DeFor TE, Holtan SG, et al. Outcomes and predictors of response in steroid-refractory acute graft-versus-host disease [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019 Jul 17. pii: S1083-8791(19)30449-5. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.07.017. [Epub ahead of print].
- [25] Maffini E, Giaccone L, Festuccia M, et al. Ruxolitinib in steroid refractory graft-vs.-host disease: a case report [J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9:67.
- (收稿日期: 2019-07-17)
- (上接第 854 页)
- [10] Broz P, Dixit VM. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling [J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16:407-420.
- [11] Toubai T, Mathewson ND, Magenau J, et al. Danger Signals and Graft-versus-host Disease; Current Understanding and Future Perspectives [J]. *Front Immunol*, 2016, 7:539.
- [12] 章忠明, 赖永榕. 急性移植抗宿主病防治进展 [J]. *临床血液学杂志*, 2017, 30(9):665-668.
- [13] Armstrong F, de la Grange PB, Gerby B, et al. NOTCH is a key regulator of human T-cell acute leukemia initiating cell activity [J]. *Blood*, 2008, 113:1730-1740.
- [14] Demarest RM, Ratti F, Capobianco AJ. It's T-ALL about Notch [J]. *Oncogene*, 2008, 27:5082-5091.
- [15] Kopan R, Ilagan MX. The canonical Notch signaling pathway; unfolding the activation mechanism [J]. *Cell*, 2009, 137:216-233.
- [16] Sandy AR, Maillard I. Notch signaling in the hematopoietic system [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2009, 9:1383-1398.
- [17] Klinakis A, Lobry C, Abdel-Wahab O, et al. A novel tumour-suppressor function for the Notch pathway in myeloid leukaemia [J]. *Nature*, 2011, 473:230-233.
- [18] Bigas A, Espinosa L. Hematopoietic stem cells: to be or Notch to be [J]. *Blood*, 2012, 119:3226-3235.
- [19] Chung J, Maillard I. Notch signaling in alloreactive T cell immunity [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2012, 360:135-150.
- [20] Ebens CL, Maillard I. Notch signaling in hematopoietic cell transplantation and T cell alloimmunity [J]. *Blood Rev*, 2013, 27:269-277.
- [21] Chakraverty R, Sykes M. The role of antigen-presenting cells in triggering graft-versus-host disease and graft-versus-leukemia [J]. *Blood*, 2007, 110:9-17.
- [22] Nikolic B, Lee S, Bronson RT, et al. Th1 and Th2 mediate acute graft-versus-host disease, each with distinct end-organ targets [J]. *J Clin Invest*, 2000, 105:1289-1298.
- [23] Ermann J, Hoffmann P, Edinger M, et al. Only the CD62L+ subpopulation of CD4+ CD25+ regulatory T cells protects from lethal acute GVHD [J]. *Blood*, 2005, 105:2220-2226.
- [24] Luo X, Xu L, Li Y, et al. Notch pathway plays a novel and critical role in regulating responses of T and antigen-presenting cells in aGVHD [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2017, 33:169-181.
- [25] Sandy AR, Chung J, Toubai T, et al. T cell-specific notch inhibition blocks graft-versus-host disease by inducing a hyporesponsive program in alloreactive CD4+ and CD8+ T cells [J]. *J Immunol*, 2013, 190:5818-5828.
- (收稿日期: 2019-07-13)