

免疫负调控在白血病中的作用和研究进展

张鸿彬, 李莉娟, 黄紫莹, 张连生

兰州大学第二医院血液科, 甘肃 兰州 730030

摘要: 白血病是一组起源于造血系统的恶性克隆性疾病,近年来,随着肿瘤免疫研究的进展,越来越多的研究表明免疫异常在白血病的发病机制中起重要作用,其中免疫负调控通过免疫耐受进一步促进白血病的发生发展。因此,研究白血病各类负调控因子的变化,对于了解白血病的免疫学发病机制、疾病的发展及指导精准治疗均有重要作用。本文就免疫负调控在白血病中的研究进展、应用和前景方面作一综述。

关键词: 白血病; 免疫负调控; 程序性死亡受体1; 程序性死亡配体1; 细胞毒性T淋巴细胞抗原4; 免疫检查点阻断剂

中图分类号: R733.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)03-0388-05

白血病是造血组织异常的恶性克隆性疾病,也是常见的血液系统恶性肿瘤,免疫紊乱是其发病机制的重要一环。主导免疫负调控作用的细胞主要有调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)、髓源性抑制细胞(myeloid derived suppressor cells, MDSC)、调节性B细胞(regulatory B cells, Breg)等,除上述细胞外,一些免疫细胞表面的多种膜分子或细胞所分泌的细胞因子及其他活性分子是发挥免疫负调控功能的主要因素,如:程序性死亡受体1/程序性死亡配体1(programmed death-1, PD-1/programmed death-ligand 1, PD-L1)、细胞毒性T淋巴细胞抗原4(cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4)、B和T淋巴细胞弱化因子(B and T lymphocyte attenuator, BTLA)、T细胞免疫球蛋白黏液素-3(T-cell immunoglobulin mucin-3, TIM-3)、杀伤细胞凝集素样受体亚家族G成员1(killer cell lectin-like receptor subfamily G member 1, KLRG1)、糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体(glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor family-related protein, GITR)、淋巴细胞活化基因3蛋白(Lymphocyte activation gene-3, LAG3)、T细胞免疫球蛋白及免疫酪氨酸抑制基序(T cell immunoglobulin and immune receptor tyrosine-based inhibitory motif domain, TIGIT)、白细胞免疫球蛋白样受体亚家族B(leukocyte immunoglobulin-like receptor subfamily B member, LILRB)、CD200等。白血病肿瘤微环境中发挥免疫负调控作用的细胞募集扩增,发挥免疫负调控作用的细胞因子及抑制性受体/配体分泌增加,最终使得免疫细胞抗肿瘤能力下降导致免疫耐受,促使白血病的发生发展。最新多项研究表明免疫负调控对白血病的发病机制、治疗及预后具有重要指导意义。

1 免疫负调控在白血病中的研究现状

1.1 Treg Treg是人类免疫系统中非常重要的淋巴细胞亚

型,负责维持免疫系统的动态平衡。Treg与急性和慢性白血病的进展相关,白血病患者外周血和骨髓中调节性T淋巴细胞的百分比高于健康人^[1]。且Treg和年龄之间呈正趋势,与预后不良相关^[2]。常规Treg测定可用于评估儿童急性淋巴细胞白血病的病情严重程度和预后^[1]。Treg在白血病辅助诊断、病情判断、治疗方案选择等方面具有重要意义。初诊的急性髓系白血病(AML)患者骨髓和外周血中的Treg水平显著升高,当患者化疗后,Treg水平降低,而复发时Treg水平再次升高^[3]。慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukaemia, CLL)患者的Treg水平也较高,与急性白血病患者相似^[4]。三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)可通过减少Treg细胞的数量,抑制Treg细胞的功能,从而增强了效应性T细胞的功能和整体的抗肿瘤免疫力,具有显著的临床疗效^[5]。外周血Treg水平在急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)预后上具有一定价值,或许可作为ALL患者疗效监测的指标^[6]。急性白血病患者化疗6个月后血清中Treg细胞水平及其分泌的TGF- β 水平均较化疗前明显降低,提示定期检测外周血Treg细胞及其分泌蛋白有助于监测患者的免疫状态和预后^[4]。

1.2 MDSC MDSC是骨髓来源的一群异质性细胞,具有显著抑制免疫细胞应答的能力。它在肿瘤微环境中由于正常的分化途径受阻而成为不成熟的异质性细胞群体,发挥抗肿瘤的免疫抑制作用,促进肿瘤细胞发生免疫逃逸,有助于疾病进展^[7]。MDSC及其相关产物在血液系统肿瘤的发生、发展及预后中具有重要意义。在B-ALL患儿外周血中,MDSC数量及其相关功能物质的表达水平均明显增加,且增加程度与B-ALL的危险度分层均呈明显正相关。MDSC的G-MDSC亚群及功能物质ROS对儿童B-ALL发病有重要影响^[8]。在B-ALL患者的外周血和骨髓中,G-MDSC均被证实显著升高,并

与临床治疗反应(如最小残留疾病)呈正相关^[9]。在 APL 患者中,肿瘤激活的 ILC2 分泌 IL-13 诱导 M-MDSCs 增殖并促进肿瘤生长,而全反式维甲酸治疗可逆转 APL 中 ILC2-MDSCs 的增加^[10]。Christiansson 等^[11] 在高危慢性粒细胞白血病(CML)患者中发现 MDSCs 和精氨酸酶-1(Arg-1)升高,上调了 T 细胞上的 PD-L1 和 PD-1 的表达。Giallongo 等^[12] 发现,CML 患者的 MDSC 在诊断时升高,在伊马替尼治疗后下降到正常水平。在 CLL 患者中,M-MDSCs 在诊断时显著升高,抑制了体外 T 细胞活化并诱导了抑制性 Treg 增殖。M-MDSCs 水平较高预示 CLL 患者存活率较低。其与 CLL 的肿瘤进展和预后不良有关^[13-14]。

1.3 Breg Breg 是 B 细胞中的一群具有免疫调节功能的细胞,其可以分泌 IL-10,抑制 CD4⁺ T 细胞增殖及分泌、促进 Tregs 的分化来发挥其免疫抑制功能。Chang 等^[15] 发现供者来源的 Breg 细胞可通过分泌 TGF- β 和 IL-10 对 CD4⁺ T 细胞产生抑制作用,从而改善造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)后急性移植物抗宿主病(graft versus-host disease)。Peng 等^[16] 发现 HSCT 后输注间充质干细胞可使 Breg 细胞水平上调,通过分泌 IL-10 减轻慢性 GVHD。Lv 等^[17] 研究发现,AML 患者 Breg 细胞百分比升高,且高白细胞、高危组、预后不良组 AML 患者具有更高的 Breg 细胞百分比,同时,具有高 Breg 细胞百分比的 AML 患者总生存率降低。

1.4 PD-1/PD-L1 PD-1 和 PD-L1 的相互作用通过抑制 T 细胞功能来减少肿瘤细胞的凋亡,过表达的 PD-1 及其配体 PD-L1 的激活可导致免疫抑制性肿瘤微环境的形成,使肿瘤细胞逃避免疫系统的监视和杀伤^[18]。PD-1 和 PD-L1 在白血病的发生、发展以及预后密切相关。在白血病中,PD-1 和 PD-L1 表达上调比较常见。Williams 等^[19] 在未治疗及复发的 AML 患者 T 细胞亚群中观察到 PD-1 的表达。研究认为,由骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)向 AML 进展以及 AML 复发的过程中,PD-1 和 PD-L1 在 T 细胞和 AML 细胞上的表达是逐渐增加的,这说明 PD-1/PD-L1 的表达是与疾病进展和早期复发有关的^[20]。PD-L1 的表达还可影响肿瘤微环境的不良基因突变,导致 AML 患者临床预后不佳^[21-22]。另有学者研究发现 PD-L1 阳性患者化疗后完全缓解率及远期生存率均低于 PD-L1 阴性患者。AML 患者 PD-L1 阳性的复发率高于 PD-L1 阴性患者,且复发难治 AML 患者 PD-L1 的表达水平是高于初治患者的。提示了 PD-L1 介导的免疫负性调控机制可能参与急性白血病细胞的肿瘤逃逸^[23]。在不同类型的白血病中 PD-1 表达也不相同,有研究提示 ALL 患者 T 细胞的 PD1 表达明显高于 AML 患者。在 ALL 患者中,T 细胞中 PD1 高表达以及 PD-L1 在母细胞中的表达也其复发、生存期短等相关^[24]。

1.5 CTLA-4 CTLA-4 是一种由活化的 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞表达的关键共抑制分子,抑制 T 细胞的反应,减弱记忆 T 细胞和初始 T 细胞的早期激活,参与了免疫反应的负调控作用^[25]。CTLA-4 除了表达于活化的 T 细胞表面参与细胞免疫,还可表达于 Treg 和滤泡调节性 T 细胞参与体液免疫。对

于 ALL 患者,T 细胞上 CTLA-4 和配体 B7-2 的表达在高危型 ALL 患者中较高且 ALL 患者 CTLA-4 高表达与 ALL 预后不良相关^[24]。在 B-ALL 患者中,CTLA4 的转录水平也是显著增高的^[26]。研究发现,CTLA4 在 AML 患者中表达也是增加的,且与非 M3 患者相比,M3 患者 CTLA4 的平均表达水平更高。AML 患者外周血中 CTLA-4 分子的异常表达,可能与造血干细胞移植后 aGVHD 的发生有关^[27]。CLL 患者 CTLA-4 阳性的 CD4、CD8 细胞均较高,活动期患者更为明显^[28]。

1.6 TIM-3 TIM-3 是一种细胞表面免疫调控分子,可以在 Treg 细胞、NK 细胞及其他淋巴细胞亚群中表达,并通过调节 Th1/Th2 细胞因子和趋化因子水平,在肿瘤免疫逃逸中扮演重要角色^[29-30]。在初诊的 AML 患者外周血 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞中 TIM-3 的表达量均比正常对照组高^[31]。AML 细胞 TIM-3 的异常高表达,可能与 PI3K/mTOR 和 HIF-1 信号通路活化相关^[32]。TIM3 还可作为复发生物标志物,异基因干细胞移植的患者在复发时 TIM3 过度表达^[33]。在 CLL 患者中,NK 细胞表面 TIM-3 表达明显上调,与低血红蛋白水平、高淋巴细胞计数水平、高血清 C 反应蛋白水平等不良预后因素相关^[34]。目前有研究认为 TIM3 与 miRNA 表达相关,TIM3 阳性的白血病干细胞(LSC)中诱导 miR-34a 的表达,可抑制白血病的克隆增殖、肿瘤进展和转移。提示 miR-34a 在 TIM3 阳性白血病干细胞中的增强表达抑制了白血病干细胞及其转移^[35]。

1.7 LAG3 LAG3 为免疫球蛋白超家族的跨膜蛋白,其主要表达于活化的 T 细胞与 NK 细胞的表面,参与免疫负向调节。其与配体 MHC II 类分子结合后能够抑制 T 细胞的成熟、分化及增殖,造成肿瘤细胞的免疫逃逸^[36]。CLL 细胞表达和分泌 LAG3,可作为 CLL 潜在的治疗靶点。LAG3 通过与 MHC II 类分子结合,促进白血病细胞的活化和抗凋亡作用。此外,CLL 细胞可能影响 LAG3 表达的 T 细胞,对其微环境造成免疫衰竭,因此,阻断 LAG3-MHC II 类分子的相互作用是 CLL 潜在的治疗靶点之一^[37]。

1.8 TIGIT TIGIT 是一种新的免疫检查点受体,在肿瘤免疫中发挥重要作用。TIGIT 在 T 细胞和 NK 细胞表面表达,是 T 细胞和 NK 细胞表面的一种免疫抑制性受体,其通过配体 CD155 与抗原呈递细胞或靶细胞结合,抑制 T 细胞和 NK 细胞介导的免疫反应^[38],TIGIT 也可直接作用于 T 细胞,抑制 T 细胞活化,也可增强抗原呈递细胞分泌免疫负向调控因子 IL-10,从而抑制 T 细胞应答^[39]。TIGIT 可调节成人 ALL 患者的 T 细胞功能。在成人 B-ALL 患者中,TIGIT 在 T 细胞中表达上调,并导致 T 细胞功能障碍,而不依赖 PD-1 和 TIM-3^[40]。TIGIT 的高表达与较差的总体生存率和无进展生存率相关。异基因干细胞移植时 TIGIT 的高表达与骨髓中 NK 细胞数量的减少相关。监测骨髓中 TIGIT 的表达有助于预测 AML 异基因干细胞移植后的预后^[41]。AML 患者高度表达 TIGIT 配体 PVR 和 PVRL2,其高表达与不良预后相关^[42]。TIGIT 在正常人 CD8⁺ T 细胞和 CLL 细胞中的表达无明显差异,但在 CLL 的 CD4⁺ T 细胞亚群中 TIGIT + T 细胞明显增加。TIGIT + CD4⁺ T

细胞为 CLL 治疗提供了一个潜在的治疗靶点^[43]。

1.9 CD200 CD200, 也称 Ox-2 膜糖蛋白, 具有免疫抑制功能, 多与 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、NK 细胞及树突状细胞表面受体相互作用, 传递免疫抑制信号来维持免疫稳态^[44]。CD200 多表达于肿瘤干细胞, AML 患者 LSCs 中高表达 CD200 与不良预后有关, 可影响临床疗效^[45]。Coles 等^[46]指出, CD200 与 AML 的 T 细胞免疫抑制有关, CD200 与其受体的结合可以提升 Treg 的数量和活性。初诊 AML 患者 CD200 阳性表达提示预后不良, 并与不良细胞遗传学表现相关, 提示 CD200 可作为 AML 的治疗靶点^[47]。此外 CD200 高表达可以作为预后标记物, 并可能指导未来 AML 患者的治疗^[48]。在所有过表达的 CD200 中, TIM-3 + CD4⁺ T 细胞增加^[49]。这对未来的免疫治疗具有重要意义。研究表明, 初诊时具有较高 CD200 细胞数量的 CML 患者的无进展生存期较低, 对治疗有抵抗力。可能因为白血病细胞表面 CD200 的过度表达会阻止免疫系统细胞识别和消除肿瘤细胞, 并直接抑制 T 细胞反应。这为 CD200 阻断治疗提供了支持。提示 CD200 可作为判断预后及疗效的指标^[50]。

2 针对免疫负调控的精准治疗

关于 PD-1/PD-L1 抑制剂在治疗 AML 中的 I、II 期临床研究正在进行, 包括 pidilizumab (抗 PD-1)、nivolumab (抗 PD-1)、pembrolizumab (抗 PD-1)、durvalumab (抗 PD-L1) 和 atezoli-

zumab (抗 PD-L1) 等。但由于样本量少, 研究时间较短, AML 致病机制复杂, 免疫检查点抑制剂单独应用效果并不十分显著, 研究者将其与其他治疗方法如化疗、免疫治疗结合的治疗进一步提高了其疗效及安全性。在一项 nivolumab 联合阿糖胞苷和伊达比星的 II 期临床试验中 44 例 AML 和高危 MDS 患者经治疗后 78% 的患者获得了 CR^[51]。在一项阿扎胞苷联合 nivolumab 治疗 R/R-AML 患者 II 期研究中显示, 70 例患者经治疗后总体反应率为 33%, 有 22% 的患者获得 CR, 总生存期为 6.3 个月, 该联合方案的 III 期试验已经开始^[52]。

一项 I/II 期多中心研究对抗 CTLA-4 抗体 ipilimumab 在 allo-HSCT 后复发的血液肿瘤患者中的作用进行研究。结果显示经 ipilimumab 治疗后, 有 5 人获得 CR, 均为 AML 患者。提示在 AML 中 CTLA-4 阻断是治疗移植后复发性血液系统恶性肿瘤患者的可行方法^[53]。

LAG3 抑制剂作为肿瘤免疫疗法的另一种新的靶点, 在实体肿瘤中已取得初步成果, 目前 LAG3 抑制剂治疗 AML 的多个 I/II 期的临床试验, 包括以单一试剂 (NCT03489369) 或与 azacytidine (NCT03030612)、PD-1 抑制剂 (NCT02061761、NCT03005782) 等的联合应用的临床实验正在进行中。TIGIT 可能参与介导白血病免疫微环境中 T 细胞的功能异常, 因此抑制 TIGIT 可能增加抗肿瘤 T 细胞的效应, 目前 TIGIT 抑制剂 (MTIG17192A、OMP-313M32) 的研发和相关临床实验正在进行中^[54]。此外, 更多的临床实验正在进行中 (表 1)。

表 1 免疫检查点抑制剂治疗白血病的临床试验

类型	临床试验	分期	靶点	药物	疾病名称
单药治疗	NCT03291353	I	PD-1	pembrolizumab	复发 AML
	NCT02708641	II	PD-1	pembrolizumab	CR 后不适合 alloHSCT 的老年 AML
	NCT02532231	II	PD-1	nivolumab	CR 后 AML 伴高危复发
联合化疗药物	NCT03417154	I/II	PD-1	nivolumab 联合环磷酰胺	RR-AML 和高危 MDS
	NCT02768792	II	PD-1	pembrolizumab 联合大剂量阿糖胞苷	RR-AML
	NCT02464657	I/II	PD-1	nivolumab 联合伊达比星或阿糖胞苷诱导化疗	AML 和高危 MDS
联合去甲基化药物	NCT02890329	I	CTLA-4	ipilimumab 联合地西他滨	RR MDS/AML
	NCT02845297	II	PD-1	pembrolizumab 联合阿扎胞苷	RR MDS/AML, AML 大于 65 岁
	NCT02397720	II	PD-1 和 CTLA-4	Arm I: nivolumab 联合阿扎胞苷 Arm II: nivolumab 联合 ipilimumab 及阿扎胞苷	RR-AML, AML 大于 65 岁
联合其他免疫治疗	NCT01822509	I	PD-1 和 CTLA-4	nivolumab 联合 ipilimumab	移植后复发的血液系统恶性肿瘤 (包括 AML)
	NCT02846376	I	PD-1 和 CTLA-4	Arm I: nivolumab Arm II: ipilimumab Arm III: nivolumab 联合 ipilimumab	alloHSCT 后的 AML
	NCT01096602	II	PD-1	pidilizumab 联合 DC 疫苗	CR 后 AML

3 总结及展望

目前, 研究者们对恶性血液病肿瘤免疫负调控机制仍在不断作深入研究, 免疫负调控在血液系统肿瘤中的发生、发展均有重要作用并可预测恶性血液病患者疗效及复发。此外, 免疫治疗已成为治疗血液系统肿瘤的一种新的有效策略, 目前相关抑制剂的使用效果良好, 但是也存在复发率高、免疫相关不良反应发生率高局限, 因此需要全面了解血液系统肿瘤免疫负调控的机制, 治疗或治愈更多的血液肿瘤患者。

参考文献

- [1] Niedźwiecki M, Budziło O, Adamkiewicz-Drożyńska E, et al. CD4⁺ CD25^{high} CD127^{low} /-FoxP3 + Regulatory T-cell population in acute leukemias: a review of the literature [J]. J Immunol Res, 2019, 2019: 2816498.
- [2] Idris SZ, Hassan N, Lee LJ, et al. Increased regulatory T cells in acute lymphoblastic leukemia patients [J]. Hematology, 2015, 20(9): 523 - 529.
- [3] Zhang SH, Han YX, Wu JB, et al. Elevated frequencies of CD4⁺ CD25⁺ CD127^{lo} regulatory T cells is associated with poor prognosis in

- patients with acute myeloid leukemia [J]. *Int J Cancer*, 2011, 129 (6):1373-1381.
- [4] D' Arena G, Laurenti L, Minervini MM, et al. Regulatory T-cell number is increased in chronic lymphocytic leukemia patients and correlates with progressive disease [J]. *Leuk Res*, 2011, 35 (3): 363-368.
- [5] Xu W, Li X, Quan L, et al. Arsenic trioxide decreases the amount and inhibits the function of regulatory T cells, which may contribute to its efficacy in the treatment of acute promyelocytic leukemia [J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59(3):650-659.
- [6] 赵莲, 何金龙, 巫翠云, 等. 外周血 CD4⁺CD25^{high}Treg 比例变化对 ALL 预后判断的价值 [J]. *检验医学*, 2019, 34(4):327-330.
- [7] Eksioğlu EA, Chen X, Heider KH, et al. Novel therapeutic approach to improve hematopoiesis in low risk MDS by targeting MDSCs with the Fc-engineered CD33 antibody BI 836858 [J]. *Leukemia*, 2017, 31(10):2172-2180.
- [8] 韩雪, 张艳芳, 宋桂华. 髓源性抑制细胞改变对儿童急性 B 淋巴细胞白血病的影 响 [J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(4):617-622.
- [9] Liu YF, Chen YY, He YY, et al. Expansion and activation of granulocytic, myeloid-derived suppressor cells in childhood precursor B cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *J Leukoc Biol*, 2017, 102(2): 449-458.
- [10] Trabaneli S, Chevalier MF, Martinez-Usatorre A, et al. Tumour-derived PGD2 and NKp30-B7H6 engagement drives an immunosuppressive ILC2-MDSC axis [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1):593.
- [11] Christiansson L, Söderlund S, Svensson E, et al. Increased level of myeloid-derived suppressor cells, programmed death receptor ligand 1/programmed death receptor 1, and soluble CD25 in Sokal high risk chronic myeloid leukemia [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1):e55818.
- [12] Giallongo C, Parrinello N, Tibullo D, et al. Myeloid derived suppressor cells (MDSCs) are increased and exert immunosuppressive activity together with polymorphonuclear leukocytes (PMNs) in chronic myeloid leukemia patients [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7):e101848.
- [13] Zahran AM, Moeen SM, Thabet AF, et al. Monocytic myeloid-derived suppressor cells in chronic lymphocytic leukemia patients: a single center experience [J]. *Leuk Lymphoma*, 2020, 61(7):1645-1652.
- [14] Jitschin R, Braun M, Büttner M, et al. CLL-cells induce IDOhi CD14 + HLA-DRlo myeloid-derived suppressor cells that inhibit T-cell responses and promote TRegs [J]. *Blood*, 2014, 124(5):750-760.
- [15] Chang J, Zhao XS, Lv M, et al. CD19 + CD24 high CD38 high B cells exhibit higher ability in TGF- β and IL-10 secretion and suppressing of CD4⁺ T cell proliferation but are quantitatively decreased in G-BM of healthy donors [J]. *Journal of Immunology*, 2013:2146.
- [16] Peng Y, Chen X, Liu Q, et al. Mesenchymal stromal cells infusions improve refractory chronic graft versus host disease through an increase of CD5⁺ regulatory B cells producing interleukin 10 [J]. *Leukemia*, 2015, 29(3):636-646.
- [17] Lv Y, Wang HT, Liu ZG. The role of regulatory B cells in patients with acute myeloid leukemia [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 3026-3031.
- [18] Ohaegbulam KC, Assal A, Lazar-Molnar E, et al. Human cancer immunotherapy with antibodies to the PD-1 and PD-L1 pathway [J]. *Trends Mol Med*, 2015, 21(1):24-33.
- [19] Williams P, Basu S, Garcia-Manero G, et al. The distribution of T-cell subsets and the expression of immune checkpoint receptors and ligands in patients with newly diagnosed and relapsed acute myeloid leukemia [J]. *Cancer*, 2019, 125(9):1470-1481.
- [20] Assi R, Kantarjian H, Ravandi F, et al. Immune therapies in acute myeloid leukemia; a focus on monoclonal antibodies and immune checkpoint inhibitors [J]. *Curr Opin Hematol*, 2018, 25(2): 136-145.
- [21] Giannopoulos K. Targeting Immune Signaling Checkpoints in Acute Myeloid Leukemia [J]. *J Clin Med*, 2019;8(2):236.
- [22] 张占芳, 张秋堂, 邢海洲, 等. PD-L1 在急性白血病中的表达及其临床意义 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2015, 23(4):930-934.
- [23] 马红, 李宁. PD-L1 的表达与初发急性白血病患者临床特征及预后关系的研究. *中国实验血液学杂志* [J]. 2016, 24(4): 1034-1038.
- [24] Kang SH, Hwang HJ, Yoo JW, et al. Expression of Immune Checkpoint Receptors on T-Cells and Their Ligands on Leukemia Blasts in Childhood Acute Leukemia [J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(10): 5531-5539.
- [25] Li XL, Shao CS, Shi YF, et al. Lessons learned from the blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11:31.
- [26] Liu SX, Xiao HR, Wang GB, et al. Preliminary investigation on the abnormal mechanism of CD4(+)FOXP3(+)CD25(high) regulatory T cells in pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(2):1433-1441.
- [27] Ramzi M, Iravani Saadi M, Yaghoobi R, et al. Dysregulated expression of CD28 and CTLA-4 molecules in patients with acute myeloid leukemia and possible association with development of graft versus host disease after hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Int J Organ Transplant Med*, 2019, 10(2):84-90.
- [28] Palma M, Gentilecore G, Heimersson K, et al. T cells in chronic lymphocytic leukemia display dysregulated expression of immune checkpoints and activation markers [J]. *Haematologica*, 2017, 102(3): 562-572.
- [29] Jiao Q, Qian Q, Zhao Z, et al. Expression of human T cell immunoglobulin domain and mucin-3 (TIM-3) and TIM-3 ligands in peripheral blood from patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Arch Dermatol Res*, 2016, 308(8):553-561.
- [30] Wang Z, Yin N, Zhang Z, et al. Upregulation of T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3 (tim-3) in monocytes/macrophages associates with gastric cancer progression [J]. *Immunol Invest*, 2017, 46(2):134-148.
- [31] Li C, Chen X, Yu X, et al. Tim-3 is highly expressed in T cells in acute myeloid leukemia and associated with clinicopathological prognostic stratification [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(10): 6880-6888.
- [32] Prokhorov A, Gibbs BF, Bardelli M, et al. The immune receptor Tim-3 mediates activation of PI3 kinase/mTOR and HIF-1 pathways in human myeloid leukaemia cells [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2015, 59:11-20.

- [33] Jain P, Tian X, Cordes S, et al. Over-expression of PD-1 does not predict leukemic relapse after allogeneic stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(2): 216 – 222.
- [34] Hadadi L, Hafezi M, Amirzargar AA, et al. Dysregulated expression of tim-3 and NKp30 receptors on NK cells of patients with chronic lymphocytic leukemia [J]. *Oncol Res Treat*, 2019, 42(4): 202 – 208.
- [35] Wang S, Wang T, Li MZ, et al. Expression of microRNA miR-34a inhibits leukemia stem cells and its metastasis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(13): 2878 – 2883.
- [36] Lee SJ, Jun SY, Lee IH, et al. CD274, LAG3, and IDO1 expressions in tumor-infiltrating immune cells as prognostic biomarker for patients with MSI-high colon cancer [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144(6): 1005 – 1014.
- [37] Shapiro M, Herishanu Y, Katz BZ, et al. Lymphocyte activation gene 3: a novel therapeutic target in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Haematologica*, 2017, 102(5): 874 – 882.
- [38] Battella S, Cox MC, Santoni A, et al. Natural killer (NK) cells and anti-tumor therapeutic mAb: unexplored interactions [J]. *J Leukoc Biol*, 2016, 99(1): 87 – 96.
- [39] Sasidharan Nair V, Elkord E. Immune checkpoint inhibitors in cancer therapy: a focus on T-regulatory cells [J]. *Immunol Cell Biol*, 2018, 96(1): 21 – 33.
- [40] Zhang X, Zhang H, Chen L, et al. TIGIT expression is upregulated in T cells and causes T cell dysfunction independent of PD-1 and Tim-3 in adult B lineage acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cell Immunol*, 2019, 344: 103958.
- [41] Hattori N, Kawaguchi Y, Sasaki Y, et al. Monitoring TIGIT/DNAM-1 and PVR/PVRL2 immune checkpoint expression levels in allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(5): 861 – 867.
- [42] Stamm H, Klingler F, Grossjohann EM, et al. Immune checkpoints PVR and PVRL2 are prognostic markers in AML and their blockade represents a new therapeutic option [J]. *Oncogene*, 2018, 37(39): 5269 – 5280.
- [43] Catakovic K, Gassner FJ, Ratswohl C, et al. TIGIT expressing CD4⁺ T cells represent a tumor-supportive T cell subset in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Onco Immunology*, 2018, 7(1): e1371399.
- [44] Ren Y, Yang B, Yin Y, et al. Aberrant CD200/CD200R1 expression and its potential role in Th17 cell differentiation, chemotaxis and osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2015, 54(4): 712 – 721.
- [45] 郑晓燕, 贺超奇, 陈芳建, 等. 急性髓样白血病干细胞 CD200 的表达及与疗效的相关分析 [J]. *中华危重症医学杂志(电子版)*, 2018, 11(1): 35 – 40.
- [46] Coles SJ, Gilmour MN, Reid R, et al. The immunosuppressive ligands PD-L1 and CD200 are linked in AML T-cell immunosuppression; identification of a new immunotherapeutic synapse [J]. *Leukemia*, 2015, 29(9): 1952 – 1954.
- [47] Aref S, Abousamra N, El-Helaly E, et al. Clinical significance of CD200 and CD56 expression in patients with acute myeloid leukemia [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2020, 21(3): 743 – 748.
- [48] Zahran AM, Mohammed Saleh MF, Sayed MM, et al. Up-regulation of regulatory T cells, CD200 and TIM3 expression in cytogenetically normal acute myeloid leukemia [J]. *Cancer Biomarkers*, 2018, 22(3): 587 – 595.
- [49] Blaeschke F, Willier S, Stenger D, et al. Leukemia-induced dysfunctional TIM-3(+) CD4(+) bone marrow T cells increase risk of relapse in pediatric B-precursor ALL patients [J]. *Leukemia*, 2020, 34: 2607 – 2620.
- [50] Molina-Aguilar R, Montiel-Cervantes LA, Anguiano-Peñaloza SV, et al. T_H17 T cells number, CD200, and Flt3 expression is associated with higher progression free survival in patients with chronic myeloid leukemia [J]. *Arch Med Res*, 2020, 51(3): 194 – 203.
- [51] Ravandi F, Assi R, Daver N, et al. Idarubicin, cytarabine, and nivolumab in patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia or high-risk myelodysplastic syndrome: a single-arm, phase 2 study [J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(9): e480 – e488.
- [52] Daver N, Garcia-Manero G, Basu S, et al. Efficacy, safety, and biomarkers of response to azacitidine and nivolumab in relapsed/refractory acute myeloid leukemia: a nonrandomized, open-label, phase II study [J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(3): 370 – 383.
- [53] Davids MS, Kim HT, Bachireddy P, et al. Ipilimumab for patients with relapse after allogeneic transplantation [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(2): 143 – 153.
- [54] Harjunpaa H, Guillerey C. TIGIT as an emerging immune checkpoint [J]. *Clin Exp Immunol*, 2020, 200(2): 108 – 119.

收稿日期: 2020-07-29 修回日期: 2020-08-19 编辑: 石嘉莹