

IL-4 及 IL-18 水平变化与急性移植物抗宿主病的关系

张榜硕, 刘 林

Correlation between IL-4 and IL-18 Levels in Serum of Patients Transplanted with Allogeneic Hematopoietic Stem Cells and Acute Graft Versus Host Disease

Zhang Bangshuo, Liu Lin

Department of Hematology, The First Hospital Affiliated of Chongqing Medical University, Chongqing 400042, China

Corresponding Author: Liu Lin, E-mail: Liul7776@yahoo.com.cn

Abstract; Objective To Explore the change of IL-4 and IL-18 levels in serum of recipients transplanted with allogeneic hematopoietic stem cells and its relationship with acute graft versus host disease (aGVHD) and to provide reliable cytokines for the diagnosis of aGVHD. **Methods** ELISA(double sandwich enzyme-linked immunosorbent assay) was used to detect serum level of IL-4 and IL-18. Twenty patients underwent allo-HSCT(experimental group) and 16 underwent auto-HSCT (control group) were enrolled in this study. Samples were collected on 14 days, 1day before hemapoietic stem cell infusion, then every week until the 8 weeks after transplantation. In patients with aGVHD, Samples were taken twice a week. **Results** The IL-4 and IL-18 levels in serum demonstrated no significant difference between 14 day and 1 day before stern cell infusion or 1 day before infusion and 7day after infusion in both experimental and control groups($P>0.05$). aGVHD was happened in six patients of experimental group, including 3 aGVHD I ~ II s, 3 aGVHD III ~ IV s; The serum level of IL-4 and IL-18 demonstrated no significant difference before and after transplantation in the non-aGVHD patients in experimental group. The aGVHD patients in experimental group demonstrated aGVHD clinical symptom between 16 day to 52 day after transplantation, the time of serum IL-4 and IL-18 level changed was earlier than that of clinical symptom. The diagnosed IL-4 and IL-18 levels in serum demonstrated a significant decrease and increase compared with that of the 7day levels for those patients respectively($P<0.05$); while the indicators also demonstrated a significant increase and decrease after anti-aGVHD treatment relief($P<0.05$); the time of interval of first IL-4 decrease in serum was 11 day to 43 day after transplahtation for aGVHD patients in the experimental group, significantly lower than that of those in the control groups($P<0.05$). The time of interval of first IL-18 increase in serum was 11 day to 47 day after transplantation for aGVHD patients in the experimental group, significantly higher than that of those in the control groups($P<0.05$). **Conclusion** It suggests that there is a relationship between serum level of IL-4 and IL-18 and the presentation of aGVHD. The detection of serum IL-4 and IL-18 is helpful to the prediction and early diagnosis of aGVHD.

Key words: Acute graft verus host disease; Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Interleukin-4; Interleukin-18

摘 要:目的 探讨异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)前后受者血清 IL-4 及 IL-18 的变化及与急性移植物抗宿主病(aGVHD)的关系,为临床早期诊断 aGVHD 提供可靠细胞因子。**方法** 20 例血液病患者行 allo-HSCT,于移植前后不同时间点采集外周血,采用 ELISA 法检测其血清 IL-4 及 IL-18 水平(pg/ml)。16 例自体造血干细胞移植(auto-HSCT)患者作为对照组。**结果** 实验组和对照组在预处理及干细胞回输前后血清 IL-4 及 IL-18 水平变化差异无统计学意义($P>0.05$)。实验组有 6 例患者发生 aGVHD,其中 I~II 度 3 例,III~IV 度 3 例,血清 IL-4 及 IL-18 水平变化早于临床症状出现。aGVHD 诊断时血清 IL-4 及 IL-18 水平分别显著低于和高于移植后 7 天($P<0.05$),抗 aGVHD 治疗后其水平又明显升高和下降($P<$

0.05)。 **结论** 血清 IL-4 及 IL-18 水平和 aGVHD 的发生存在相关性,其水平检测有助于 aGVHD 的预测和早期诊断。

关键词:急性移植物抗宿主病;异基因造血干细胞移植;白介素-4;白介素-18

中图分类号:R55 **文献标识码:**A

文章编号:1000-8578(2012)01-0036-05

收稿日期:2011-04-25;修回日期:2011-07-20

作者单位:400042 重庆,重庆医科大学附属第一医院血液科

通信作者:刘林, E-mail: Liul7776@yahoo.com.cn

作者简介:张榜硕(1971-),男,硕士,主治医师,主要从事造血干细胞基础与临床研究

0 引言

异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)已成功用于治疗血液系统恶性肿瘤、骨髓衰竭、自身免疫性疾病及遗传性疾病等。但其应用仍受限于严重威胁生命的并发症如急性移植物抗宿主病(acute graft versus host disease, aGVHD)。大约 35%~50% 的 allo-HSCT 受者会发展为 aGVHD^[1]并导致 15%~40% 的死亡率,其危险性的准确评估依据干细胞源、患者年龄、预处理及对它的预防,其严重程度临床分为 I~IV 度, III~IV 度患者存在预后不良倾向,死亡率的增加与严重程度相关^[2]。aGVHD 的病理生理中涉及大量细胞因子,这些细胞因子被认为可以调节 aGVHD^[3]。寻求合理的细胞因子组合以达到对 aGVHD 的预测和诊断,反应其严重程度成为研究的目标。尽管目前尚无 aGVHD 的血液确诊试验,但研究结果表明细胞因子参与了它的发病并与其严重程度相关。由于这些时相因子水平变化较快,其中一些细胞因子涉及许多体内生物学事件,且以单一生物学标志物诊断 aGVHD 会导致发病率增加使得鉴别诊断困难,因此以往的研究结果表明用单一细胞因子来诊断或预测 aGVHD 并不易实现,多元化的诊断将成为未来的研究方向,同时检测一份样本内一种以上的蛋白质或肽的变化对其鉴别诊断有着更好的前景。本研究选取 IL-18 和 IL-4 作为观察指标,采用 ELISA 法进行检测。拟探讨血清 IL-18 和 IL-4 表达水平与 aGVHD 发生的关系,寻求早期预测并诊断 aGVHD 的生物标志物,为防治 aGVHD 提供实验资料。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 患者情况 36 例患者均为 2009 年 9 月—2010 年 9 月在重庆医科大学附属第一医院血液科住院治疗的血液病患者,男 19 例,女 17 例,中位年龄 40 岁(16~64 岁)。20 例 allo-HSCT 患者中,急性淋巴细胞白血病(ALL)3 例、急性髓系白血病(AML)4 例、慢性粒细胞白血病(CML)8 例、骨髓增生异常综合征(MDS)1 例、再生障碍性贫血(AA)4 例。16 例自体造血干细胞移植(auto-HSCT)患者中,淋巴瘤 11 例、AML 2 例、多发性骨髓瘤(MM)3 例。14 例 allo-HSCT 患者行外周血干细胞移植,其中 13 例为全相合,1 例为 9/10 相合。其余 5 例行骨髓与外周血造血干细胞混合移植(4/6 相合 4 例,5/6 相合 2 例)。

1.1.2 供者情况 除去 16 例 auto-HSCT 患者,20 例 allo-HSCT 患者中,15 例为同胞供者,5 例为无关供者,人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)完全相合 13 例,HLA 不相合/单倍体相合 7 例,4/6 相合 4 例,5/6 相合 1 例,5/6 相合 2

例。男 9 例,女 11 例,中位年龄 37 岁(18~52 岁),其中 8 例性别不合,6 例血型不合。

1.1.3 造血干细胞动员及采集 应用粒细胞集落刺激因子(Granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF)5~10 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 皮下注射,连用 5~6 天,第 4 天使用血细胞分离机进行外周血造血干细胞采集,通常采集 2~3 次,直到采集单个核细胞数达到 $(3\sim4)\times 10^8/\text{kg}$ (受者体重)。

1.1.4 预处理方案 主要根据移植类型、HLA 相合程度及原发病来选择相应的预处理方案。AML、ALL、MDS 患者 HLA 配型相合移植采用改良 Bu/Cy 方案,即环己亚硝脲(CCNU)200 $\text{mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})\times 1\text{d}$ 、阿糖胞苷(Ara-c)(2.0~3.0) $\text{g}/(\text{m}^2\cdot\text{d})\times 2\text{d}$ 、白消安(Bu)3.2 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})\times 3\text{d}$ 、环磷酰胺(Cy)1.8 $\text{g}/(\text{m}^2\cdot\text{d})\times 2\text{d}$ 。CML 患者 HLA 配型相合移植预处理应用 Bu/Cy 方案,即 Bu3.2 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})\times 4\text{d}$ 、Cy 60 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})\times 2\text{d}$ 。AML、ALL、CML、MDS 患者 HLA 配型不相合/单倍体相合移植预处理应用改良 Bu/Cy 方案联用抗胸腺细胞球蛋白(ATG)(2.5~3.0) $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})\times 3\text{d}$ 、AA 应用 FC 联用 ATG 方案预处理,即福达拉滨(Flu)30 $\text{mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})\times 5\text{d}$ 、Cy 50 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})\times 2\text{d}$ 、ATG 2.5 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})\times 3\text{d}$ 。淋巴瘤自体移植预处理应用 CEAC 方案:即 CCNU 200 $\text{mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})\times 1\text{d}$ 、Ara-c 200 $\text{mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})\times 4\text{d}$ 、CTX1.5 $\text{g}/(\text{m}^2\cdot\text{d})\times 4\text{d}$ 、依托泊苷(VP-16)100 $\text{mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})\times 4\text{d}$ 。MM 自体移植预处理采用马法兰 200 $\text{mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$,分 2~3 d 口服完。

1.1.5 aGVHD 的诊断、分级及疗效标准 aGVHD 诊断及分级参照美国西雅图 Fred Hutchinson 标准^[4]。aGVHD 预防采用环孢素 A(CSA)联合霉酚酸脂(MMF)及短程甲氨蝶呤(MTX)方案。即从移植前 8 d 开始使用 CsA[2.5 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$],持续 24 h 静脉滴注,直至患者能口服后按静脉剂量加倍口服,使 CsA 全血浓度维持在(200~400) $\mu\text{g}/\text{L}$,峰值维持在(800~1 200) $\mu\text{g}/\text{L}$;移植后 1 d 开始使用 MTX(15 mg/m^2),移植后 3、6、11 d $\text{MTX}\times 10\text{mg}/\text{m}^2$;MMF 从移植前 8 d 使用直至移植后 45 天[剂量:(0.5~1.0) $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]。

1.1.6 植活检测 造血重建均经 PCR-STR 指纹图,ABO 血型,性染色体或 HLA 不合位点配型中两项以上证实为完全嵌合体。

1.2 方法

1.2.1 血清标本采集 分别于预处理前(干细胞回输前 14 天)、预处理后回输干细胞前 1 天,移植后连续 8 周每周 1 次留取血液标本,对发生 aGVHD 的患者在临床症状出现后调整监测次数为每周 2 次。每次留取外周静脉血标本 5 ml,离心分离血清后置入 1.5 ml Eppendorf 管中,标记编号后储存于

-80℃冰箱中冻存待用。

1.2.2 实验方法 患者血清 IL-4 和 L-18 检测采用双夹心酶联免疫分析法检测,试剂盒由长沙湘宇生物技术有限公司提供,均用双夹心酶联免疫吸附实验法检测。主要步骤如下:取出板条,留一空白孔,其他孔加血清标本或不同浓度标准品 50 μl,加入 50 μl 生物素标记的抗体;盖上模板后轻轻振荡混匀,37℃温育 1 h 后洗涤 3 次,加入 80 μl 酶结合物;37℃温育 30 min 后洗涤 3 次,加入 100 μl 底物;37℃温育 10 min,避光,取出酶标板,迅速加入终止液,在 450 nm 波长处读取 OD 值。

1.3 统计学方法

采用 SPSS18.0 统计软件分析数据,结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验进行统计学分析。

2 结果

2.1 患者的临床情况

所有患者均获得造血功能重建,移植后中性粒细胞 $>0.5 \times 10^9/L$ 的中位恢复时间为 11.5 d(9~2 d);血小板 $>20 \times 10^9/L$ 的中位恢复时间为 18 d(14~19 d)。

2.2 aGVHD 的发生及处理

20 例 allo-HSCT 患者中 6 例在移植后 16 天至 52 天内发生 aGVHD,发生率为 30.0%。其中 I~II 度 aGVHD 3 例, III~IV 度 aGVHD 3 例。I~II 度 aGVHD 使用中小剂量甲泼尼龙(1.0~2.0) mg/(kg·d) 治疗, III~IV 度首先使用甲泼尼龙 2.0 mg/(kg·d) 治疗,无效时加用巴利昔单抗(舒莱)治疗,第 1 周使用 2 次,随后每周 1 次,连续使用 3 周,每次剂量为 20 mg。6 例 aGVHD 经甲基强的松龙治疗后症状缓解。

2.3 血清 IL-4、IL-18 水平的变化关系

2.3.1 血清 IL-4、IL-18 水平的变化及与预处理的关系 对照组患者干细胞回输前 14 天(预处理前)和干细胞回输前 1 天(预处理后)时血清中 IL-4、IL-18 水平差异无统计学意义($P>0.05$);试验组患者干细胞回输前 14 天(预处理前)和干细胞回输前 1 天(预处理后)血清 IL-4、IL-18 水平差异亦无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 预处理前后血清 IL-4、IL-18 水平比较

Table 1 Comparison of serum IL-4 and IL-18 level before and after pretreatment

Table with 4 columns: Groups, No, IL-4 (pg/ml), IL-18 (pg/ml). Rows include Control (14 day before pretreatment, 1 day before pretreatment) and Experimental (14 day before pretreatment, 1 day before pretreatment).

2.3.2 血清 IL-4、IL-18 水平及与造血干细胞回输的关系 对照组患者移植前 1 天和移植后 7 天时血清中 IL-4、IL-18 水平差异无统计学意义($P>0.05$);试验组患者移植前 1 天和移植后 7 天时血清 IL-4、IL-18 水平差异亦无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 造血干细胞回输前后血清 IL-4、IL-18 水平比较

Table 2 Comparison of serum IL-4 and IL-18 level before and after stem cell infusion

Table with 4 columns: Groups, n, IL-4 (pg/ml), IL-18 (pg/ml). Rows include Control (1 day before infusion, 7 day after infusion) and Experimental (1 day before infusion, 7 day after infusion).

2.3.3 血清 IL-4、IL-18 水平变化时间及与 aGVHD 临床症状出现时间的关系 试验组共有 6 例患者发生 aGVHD,其临床症状出现时间为移植后 16 天到 52 天,平均时间为(35.8 ± 14.3)d。血清 IL-4 水平初次下降至 aGVHD 临床症状出现的平均间隔时间为(6.5 ± 2.7)d,其中最长达 11 d,最短为 5 d。IL-18 水平初次升高至 aGVHD 临床症状出现的平均间隔时间为(4.8 ± 1.2)d,其中最长达 8 d,最短为 3 d。患者血清 IL-4 及 IL-18 水平(与移植后 7 天比较)初次升高时间早于其临床症状出现时间。

2.3.4 血清 IL-4、IL-18 水平与 aGVHD 发生的关系 6 例 aGVHD 患者中, I~II 度 aGVHD 3 例, III~IV 度 aGVHD 3 例。aGVHD 患者在临床诊断时血清 IL-4、IL-18 水平与移植后 7 天相比分别明显下降和升高,差异有统计学意义($P<0.05$),经抗 aGVHD 治疗症状好转后两者水平较诊断时有明显升高和下降,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 aGVHD 患者诊治前后血清 IL-4、IL-18 水平比较

Table 3 Comparison of serum IL-4 and IL-18 level of the aGVHD patients before and after treatment

Table with 3 columns: Groups, IL-4 (pg/ml), IL-18 (pg/ml). Rows include 7 day after infusion, During aGVHD, Control of aGVHD.

Note: Δ : $P<0.05$ compared to 7 d after infusion group; *: $P<0.05$ compared to group during aGVHD

试验组发生 aGVHD 患者血清 IL-4 水平首次下降时间为移植后 11 天到 43 天,平均时间为(28.54 ± 10.62)d,此段时间内血清 IL-4 水平显著低于同一段时间内无 aGVHD 组和对照组 IL-4 水

平。发生 aGVHD 患者血清 IL-18 水平首次升高时间为移植后 11 天到 47 天,平均时间为 (30.35 ± 11.93) 天,此段时间内血清 IL-18 水平显著高于同一段时间内无 aGVHD 组和对照组 IL-18 水平,见表 4。

表 4 实验组 aGVHD 患者与无 aGVHD 组和对照组患者血清水平 IL-4、IL-18 比较

Table 4 Comparison of serum IL-4 and IL-18 level of the aGVHD patients, non- aGVHD patients and the control group patients

Groups	No	IL-4(pg/ml) (+11~43 d)	IL-18(pg/ml) (+11~47 d)
Experimental			
aGVHD	6	33.67 ± 9.26* [△]	173.54 ± 98.26* [△]
Non-aGVHD	14	49.35 ± 19.06	85.44 ± 24.13
Control	16	51.83 ± 22.97	68.75 ± 18.11

Note: * : P < 0.05 compared to non-aGVHD group during same period; [△] : P < 0.05 compared to control group during same period

3 讨论

研究显示 aGVHD 是一种 T 细胞介导性疾病,其大多数临床表现归于细胞因子失调,小鼠模型提供了强有力的证据证实过量或失调的细胞因子产生与 aGVHD 之间存在联系^[5]。在“细胞因子风暴”学说中,促炎细胞因子参与导致了靶器官的病理性损害。APC 和 T 细胞激活引起了快速细胞内生化级联反应,由此诱发了包括细胞因子及其受体的多种基因的转录。成熟 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞迁移入含不同细胞因子产物组合的两组亚群,包括 I 型(IL-2、IFN- γ)和 II 型(IL-4、IL-10)^[6],两组亚群的不同激活决定了随后免疫反应的特征。IL-4 主要是由 CD4⁺ T 细胞产生,在 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞的增殖分化及功能调控方面起重要调节作用,作为一种自分泌因子促进 Naive T 细胞向 Th2 细胞的分化,它也抑制 Naive T 细胞向 Th1 细胞的分化并产生相应细胞因子。IL-4 属于 Th2 细胞因子,由 Th2 细胞分泌的 IL-4 具有抑制 Tc1(CD8⁺ IFN- γ)合成 IL-2^[7]和下调 I 型细胞因子合成、增殖和细胞毒性的功能^[8]。IL-4 还可以诱导免疫耐受,其血清水平在 aGVHD 组明显低于无 aGVHD 组,并且与其严重程度呈反比^[9]。IL-18 由巨噬细胞产生,生物学上处于失活状态,需要通过 Caspase 1 裂解激活。它诱导 Th1 细胞、T 细胞、B 细胞及 NK 细胞产生 IFN- γ 、TNF- α 及 GM-CSF,尤其是与 IL-12 协同作用时。IL-18 直接增强 Fas 介导的 NK 细胞与 Th1 细胞的细胞毒性,可能是 I 型 T 细胞介导反应的重要细胞因子。在 aGVHD 期,循环 IL-18 水平显著升高,其血清水平测定可视为比血清 IL-

12 及 IFN- γ 水平更敏感和特异的指标。IL-18 在 aGVHD 发病机制中的作用机制可能通过增强 IL-12 启动 Th1 细胞和 Tc1 细胞反应。Reddy 等^[9]认为在骨髓移植后早期 IL-18 通过诱导增强 FAS 介导的供者 T 细胞凋亡调控 aGVHD。因在临床症状出现之前升高,一些研究者认为 IL-18 对 aGVHD 的发生有一定的预测价值^[10]。

研究认为 aGVHD 的发生与 Th1 和 Th2 细胞的失衡有关^[11]。预处理方案使宿主 T 细胞分泌高水平的炎性细胞因子,激活供体 T 细胞使其分泌高水平的炎症细胞因子,其中 IL-2 和 IFN- γ 在 aGVHD 的发病过程中起关键作用,控制和放大对异体抗原的免疫应答,最终导致靶组织损伤。而 IL-4 和 IL-10 在 aGVHD 的发病过程中起抑制作用^[12]。在 allo-HSCT 后,IL-18 具有强大的增强 IL-2 和 IFN- γ 分泌的功能,同时可以抑制 IL-4 和 IL-10 的产生^[13]。由此可见,探讨考虑 IL-4、IL-18 与临床 aGVHD 发生的关系,对临床 aGVHD 的防治将起到积极作用。

本试验显示:(1) 移植患者血清 IL-4 和 IL-18 水平在预处理及干细胞回输前后无明显差异,显示移植方式、预处理及干细胞回输本身不会影响血清中 IL-4 和 IL-18 水平。(2) 6 例 aGVHD 患者临床症状出现时间为移植后 16 天到 52 天,血清 IL-4 水平初次下降至 aGVHD 临床症状出现的间隔时间为 (6.5 ± 2.7) d,血清 IL-18 间隔时间为 (4.8 ± 1.2) d,血清 IL-4 及 IL-18 水平变化时间早于临床诊断时间,检测两者水平有助于 aGVHD 的早期预测。(3) 6 例 aGVHD 患者在临床诊断时血清 IL-4 及 IL-18 水平与移植后 7 天相比分别明显下降和升高,经抗 aGVHD 治疗后症状好转后两者水平较诊断时又明显升高和下降,差异有统计学意义。(4) 试验发现 aGVHD 患者血清 IL-4 水平首次下降时间为移植后 11 天到 43 天,此段时间内血清 IL-4 水平显著低于同一段时间内无 aGVHD 组和对照组 IL-4 水平。aGVHD 患者血清 IL-18 水平首次升高时间为移植后 11 天到 47 天,此段时间内血清 IL-18 水平显著高于同一段时间内无 aGVHD 组和对照组 IL-18 水平。因此在 allo-HSCT 患者移植前后检测两者水平,将可能作为 aGVHD 早期诊断的实验依据。提示分属 Th1、Th2 细胞因子的 IL-18、IL-4 与 aGVHD 的发生存在密切联系,作为负、正调控因子的代表,检测两者水平可提高 aGVHD 诊断、预测的准确性,具有较高的临床实用价值。课题将进一步收集病例,扩大样本量,继续探索 IL-4、IL-18 及与 aGVHD 的关系,为临床防治 aGVHD 提供更具说服力的依据。

参考文献:

[1] Jacobsohn DA, Voqelsang GB. Acute graft versus host disease [J]. Orphanet J Rare Dis, 2007, 2; 35.

[2] Martin PJ, Schoch G, Fisher L, et al. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: secondary treatment [J]. Blood, 1991, 77(8): 1821-1828.

[3] Krenger W, Ferrara JL. Graft-versus-host disease and the Th1/Th2 paradigm [J]. Immunol Res, 1996, 15(1): 50-73.

[4] Przepiorcka D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 Consensus Conference on acute GVHD grading [J]. Bone Marrow Transplant, 1995, 15(6): 825-828.

[5] Ferrara JL. The cytokine modulation of acute graft-versus-host disease [J]. Bone Marrow Transplant, 1998, 21 (Suppl 3): S13-S15.

[6] Krenger W, Ferrara JL. Graft-versus-host disease and the Th1/Th2 paradigm [J]. Immunol Res, 1996, 15(1): 50-73.

[7] Williams NS, Engelhard VH. Perforin-dependent cytotoxic activity and lymphokine secretion by CD4 + T cells are regulated by CD8 + T cells [J]. J Immunol, 1997, 159 (5): 2091-2099.

[8] Sad S, Li L, Mosann TR. Cytokine-deficient CD8 + Tc1 cells induced by IL-4; retained inflammation and perforin and Fas cytotoxicity but compromised long term killing of tumor cells [J]. J Immunol, 1997, 159(2): 606-613.

[9] Reddy P, Teshima T, Kukuruga M, et al. Interleukin-18 regulates acute graft-versus-host disease by enhancing Fas-mediated donor T cell apoptosis [J]. J Exp Med, 2001, 194 (10): 1433-1440.

[10] Ju XP, Xu B, Xiao ZP, et al. Cytokine expression during acute graft-versus-host disease after allogeneic peripheral stem cell transplantation [J]. Bone Marrow Transplant, 2005, 35 (12): 1179-1186.

[11] Zorn E. CD4 + CD25 + regulatory T cells in human hematopoietic cell transplantation [J]. Semin Cancer Biol, 2006, 16(2): 150-159.

[12] Hirayama M, Azuma E, Kumamoto T, et al. Prediction of acute graft-versus-host disease and detection of distinct end-organ targets by enumeration of peripheral blood cytokine spot-forming cells [J]. Transplantation, 2005, 80(1): 58-65.

[13] Ju XP, Wang JM, Hou J, et al. Role of interleukin-18 in pathogenesis of acute graft-versus-host disease [J]. J Exp Hematol, 2002, 10(5): 452-454. [居小萍, 王健民, 侯军, 等. 白细胞介素-18 在急性移植抗宿主病发病机制中的作用 [J]. 中国实验血液学杂志, 2002, 10(5): 452-454.]

[编辑: 黄园玲; 校对: 刘红武]

• 简讯 •

《实用肿瘤学杂志》征订启事

《实用肿瘤学杂志》是 1987 年创刊, 由东北三省肿瘤防治办公室合办的肿瘤专业性学术期刊, 于 2009 年 6 月被“中国科技论文统计源期刊”收录, 现为中国科技核心期刊。本刊公开发行, 中国标准刊号: CN23-1212/R, ISSN1002-3070, 为双月刊。栏目有: 肿瘤学基础理论研究、临床研究、临床应用及边缘学科等研究的论著、论著摘要、病例报告、经验与教训、方法与技术、讲座、会议(座谈)纪要、临床病理(病例)讨论、国内外学术动态、医学见闻等栏目。读者对象为从事肿瘤专业研究及临床工作的中高级广大医务工作者。

敬请读者及作者踊跃投稿, 欢迎订阅, 每期定价 10.00 元, 全年订价 60.00 元。需订阅者请到当地邮局订阅, 邮发代号 14-159, 错过订阅时间可直接向编辑部订阅, 款汇至联系地址。

联系地址: 黑龙江省哈尔滨市南岗区保健路 6 号

邮 编: 150081

E-mail: syzlxzz@126.com

联系电话: 0451-86298293, 86623347

传 真: 0451-86665003

《实用肿瘤学杂志》编辑部