

HLA-DPB1位点相合情况对非血缘供者造血干细胞移植结局的影响

徐世侠 张在文 冯博 邢娜

【摘要】 目的 系统评价 HLA-DPB1 位点不相合对非血缘供者造血干细胞移植结局的影响。方法 检索 1995 年 1 月至 2016 年 12 月 PubMed 数据库、Embase 数据库、国际骨髓移植中心登记处数据库 (CIBMTR)、考克兰临床对照中心登记处数据库、考克兰相关文献资料数据库、中国生物医学文献数据库 (CBM)、中国知网 (CNKI) 数据库等国内外数据库, 收集关于 HLA-DPB1 位点不相合对非血缘供者造血干细胞移植临床结局影响的国内外文献。采用 Review Manager 5.3 软件分析存活率, 植入失败发生率、移植物抗宿主病 (GVHD) 发生率、复发率及移植相关病死率等不良事件发生率, 并做漏斗图评估发表偏倚。**结果** 纳入 19 篇文献, 共 26 634 例患者。Meta 分析结果表明, 与 HLA-DPB1 相合组比较, HLA-DPB1 不相合组受者的无病存活率较低、在非 T 细胞去除的移植中受者的总存活率降低, HLA-DPB1 不相合组受者重症 GVHD 的发生率及移植相关病死率较高, 且 2 个位点不相合较 1 个位点不相合受者移植相关病死率更高。**结论** HLA-DPB1 位点对非血缘供者造血干细胞移植的存活率及不良事件发生率具有明显的影响, 在选择非血缘供者时应考虑到 HLA-DPB1 位点的相合情况。

【关键词】 造血干细胞移植; 人类白细胞抗原; DPB1 位点; Meta 分析; 存活率; 并发症

【中图分类号】 R733, R457.7, R195.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2017) 04-0006-07

Effect of HLA-DPB1 locus match on clinical outcomes of unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation: a Meta-analysis Xu Shixia, Zhang Zaiwen, Feng Bo, Xing Na. Department of Medical Information, Navy General Hospital, Beijing 100048, China

Corresponding Author: Xing Na, Email: sarly1101@163.com

【Abstract】 Objective To systematically evaluate the effect of HLA-DPB1 mismatch on the clinical outcomes of unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. **Methods** Relevant studies analyzing the effect of HLA-DPB1 mismatch upon the clinical outcomes of unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation published from January 1995 to December 2016 were retrieved from the PubMed, Embase, Center of International Bone Marrow Transplant Registration, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Chinese BioMedical Literature Database and China National Knowledge Infrastructure database. The survival rate, the incidence of implantation failure, graft-versus-host disease (GVHD), recurrence rate, transplantation-related mortality rate and other adverse events were analyzed by Review Manager 5.3 software. Funnel plot was utilized to assess the publication bias. **Results** A total of 19 literatures consisting of 26 634 patients were retrieved. Meta-analysis demonstrated that compared with the recipients in the HLA-DPB1 match group, those in the HLA-DPB1 mismatch group had lower disease-free survival rate and overall survival rate in non-T cell-depleted transplantation. In the HLA-DPB1 mismatch group, the incidence of severe GVHD and transplantation-related mortality (TRM) rate were higher. And the TRM rate of two loci mismatch was more evident than that of one locus mismatch. **Conclusions** HLA-DPB1 locus exerts significant effect on the survival rate and incidence of adverse events after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. The status

of HLA-DPB1 match should be considered when selecting the unrelated donors.

【Key words】 Hematopoietic stem cell transplantation; Human leukocyte antigen; DPB1 locus; Meta-analysis; Survival rate; Complication

人类白细胞抗原 (HLA) 配型是影响造血干细胞移植结局的重要因素之一, 在非血缘供者干细胞移植中, I 类抗原 (HLA-A、HLA-B 和 HLA-C) 及 II 类抗原 (HLA-DRB1、HLA-DPB1 和 HLA-DQB1) 与移植的结果报道较多^[1-2]。目前美国国家骨髓库 (the National Marrow Donor Program, NMDP) 推荐非血缘供者中, HLA-A、HLA-B、HLA-C 和 HLA-DRB1 位点进行高分辨配型而对 DQB1 和 DPB1 位点没有要求。HLA-DPB1 相合程度与非血缘供者移植结局报道较多, 但结论不一^[3]。本研究采用 Meta 分析方法观察 HLA-DPB1 位点不相合对非血缘供者移植的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择经非血缘造血干细胞移植治疗的血液病患者作为研究对象。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: (1) 有关非血缘供者干细胞移植 HLA-DPB1 与移植结局的文献, 终点指标为生存状况, 并发症包括植入情况、移植物抗宿主病 (GVHD)、复发及移植相关病死率 (transplant related mortality, TRM)。(2) 研究设计类型为病例对照研究或队列研究。(3) 语言为中文或英文。

排除标准: (1) 摘要、综述、病例报道和评论类文章予以排除。(2) 对重复报告、质量较差及信息较少的文献予以剔除。(3) 对照组设置不明确或没有对照者予以剔除。(4) 动物实验研究。

1.3 检索策略

检索 1995 年 1 月至 2016 年 12 月公开发表的中、英文文献, 检索英文数据库包括 Pubmed 数据库、Embase 数据库、国际骨髓移植中心登记处数据库 (Center of International Bone Marrow Transplant Registration, CIBMTR)、考克兰临床对照中心登记处数据库 (Cochrane Central Register of Controlled Trials)、考克兰相关文献资料数据库 (Cochrane Database of Systematic Reviews); 中文数据库包括中国生物医学文献数据库 (Chinese BioMedical

Literature Database, CBM)、中国知网 (CNKI) 数据库。检索关键词为 “transplantation”、“stem cell”、“HLA typing” 和 “DPB1”, 中文关键词为 “移植”、“造血干细胞”、“HLA 配型”。来源文献选择临床对照试验, 除外综述及个案报道。

文献筛选与方法学质量评价由两位评价者检索文献, 依据纳入标准进行文献筛选, 并进行交叉核对, 文献筛选及数据提取过程中若存在意见不一致通过讨论解决分歧。质量评价采用 Cochrane 协作网推荐的方法, 对每个研究的质量评价内容包括随机方法、分配隐藏、盲法、退出与失访情况及意向处理分析 5 个方面。采用 Jadad 质量计分法进行评价, 1~2 分为低质量研究, 3~5 分为高质量研究。

主要研究指标包括无病存活率, 植入失败发生率、GVHD 发生率、复发率及 TRM 等不良事件发生率。

1.4 统计学方法

效应指标采用比值比 (odds ratio, OR) 及 95% 可信区间 (CI)。累积效应采用 Review Manager 5.3 软件进行统计学分析。 I^2 用于估计资料的一致性, 若 $P < 0.05$, $I^2 > 50%$ 采用固定模型进行分析, 否则采用随机模型。最后采用 Egger 方法评估发表型偏倚^[4]。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检出 1 246 篇文献, 其中 1 062 篇不符合纳入标准被直接排除。其余 184 篇文献通过阅读全文进行筛查, 排除 165 篇包括重复性报道 (112 篇)、综述 (38 篇)、缺乏对照组 (12 篇)、缺乏统计数据 (3 篇)。剩余 19 篇文献共 26 634 例患者纳入 Meta 分析 (表 1)^[1,5-22]。所有文献均为英文文献及病例对照研究, 其中 14 篇为高质量研究, 余 5 篇为低质量研究。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 存活率比较 5 项研究^[9,11,15,18,22]报道了 HLA-DPB1 位点不相合对造血干细胞移植后无病存活率 (disease free survival rate, DFS) 的影响, 结果见图 1。分析结果表明这几项研究没有异质性 ($I^2=0%$,

表 1 纳入 19 篇文献的基本情况

Table 1 Characteristics of 19 included studies

研究作者	年份	国家 或组织	HLA 相合 / 不相合 (n/n)	研究 设计	患者年龄 (岁)	疾病	细胞 来源	随访 时间
Gagne K, et al ^[5]	2015	法国	168/998	COS	6 ~ 67	Hem mal	Unr BM, PB	2.5 年
Askar M, et al ^[6]	2014	美国	41/186	RRCT	7 ~ 70	Hem mal	Unr BM, PB	100 d
Burt C, et al ^[7]	2014	英国	13/117	PRCT	19 ~ 66	AL, MDS	Unr TCD, PB	3 年
Bettens F, et al ^[8]	2012	瑞士	212/34	RRCT	1 ~ 70	Hem Dis	Unr BM, PB, CB	5 年
Fleischhauer K, et al ^[9]	2012	IHWG	1 719/6 820	RRCT	0.4 ~ 75.0	Hem Dis	Unr BM, PB	12 年
Crocchiolo R, et al ^[10]	2009	意大利	41/580	PRCT	19 ~ 56	Hem mal	Unr BM, PB	2 年
Shaw BE, et al ^[11]	2010	英国	89/229	PRCT	2 ~ 67	Leukemia	Unr BM, PB	9 年
Kawase T, et al ^[12]	2009	日本	1 584/3 059	Prospective cohort study	19 ~ 65	Hem mal	Unr TCD BM	4 年
Shaw BE, et al ^[13]	2007	IHWG	3 205/5 801	RRCT	1 ~ 70	Hem Dis	Unr BM, PB	18 年
Ludajic K, et al ^[14]	2008	葡萄牙	22/139	RRCT	18 ~ 63	Hem Dis	Unr BM, PB	11 年
Fleischhauer K, et al ^[15]	2006	意大利	45/27	COS	1.5 ~ 37.0	Thalassemia	Unr BM	5 年
Shaw BE, et al ^[16]	2006	英国	71/352	COS	1 ~ 65	Hem Dis	Unr BM, PB	5 年
Zino E, et al ^[17]	2004	意大利、英国	63/55	COS	-	Hem mal	Unr BM	3 年
Schaffer M, et al ^[18]	2003	瑞典	23/81	COS	0 ~ 54	Hem Dis	Unr BM, PB	4 年
Shaw BE, et al ^[19]	2003	英国	41/102	COS	1 ~ 57	Hem Dis	Unr TCD	3 年
Loiseau P, et al ^[20]	2002	法国	24/33	COS	4 ~ 50	Hem Dis	Unr BM	5 年
Petersdorf EW, et al ^[11]	2001	美国	49/156	COS	6 ~ 54	CML	Unr BM	10 年
Varney MD, et al ^[21]	1999	澳大利亚	25/67	COS	成人及儿童	-	Unr BM	1 年
Sasazuki T, et al ^[22]	1998	日本	118/245	COS	1 ~ 50	Hem Dis	Unr BM	4 年

PRCT为前瞻性随机对照实验; RRCT为回顾性对照研究; Prospective cohort study为前瞻性队列研究; COS为临床观察研究(设立对照组); IHWG为国际组织配型工作组; CML为慢性粒细胞白血病; Hem Dis为血液病; AL为急性白血病; MDS为骨髓增生异常综合征; Leukemia为白血病; Hem mal为血液恶性疾病; Thalassemia为地中海贫血; Unr为非血缘供者; BM为骨髓来源; PB为外周血来源; CB为脐带血; TCD为T细胞去除; -代表研究中未具体提及或难以提取

$P=0.70$), 故 Meta 分析采用固定模型。一项大样本研究报道了 HLA-DPB1 不相合的移植对 DFS 有显著的不良影响^[9], 其它 4 个研究有趋势但差异不明显。合并后结果表明 HLA-DPB1 不相合组较 HLA-DPB1 相合组非血缘移植后的 DFS 明显降低 ($OR=0.81$, $95\%CI 0.72 \sim 0.91$, $P=0.0004$)。未发现 HLA-DPB1 中 2 个位点不相合较 1 个位点不相合对 DFS 的影响有何差异。

8 个研究报道了 HLA-DPB1 不相合对总存活率的影响, 结果见图 2。由于资料异质性较差, 将 T 细胞去除的移植 (TCD) 与非 T 细胞去除的移植 (non-TCD) 分别进行了研究。non-TCD 的 5 项研究^[1,10,14,20-21]的汇总分析表明, 与 HLA-DPB1 相合组比较, HLA-DPB1 不相合组移植后总存活率降低 ($OR=0.63$, $95\%CI 0.43 \sim 0.91$, $P=0.01$)。而 TCD 的汇总结果

表明, HLA-DPB1 不相合对移植后总存活率无明显影响 ($OR=1.01$, $95\%CI 0.90 \sim 1.14$, $P=0.81$)。

2.2.2 不良事件发生率的比较 由表 2 可见, 10 项研究报道了 HLA-DPB1 相合与否同急性移植物抗宿主病 (aGVHD) 或慢性移植物抗宿主病 (cGVHD) 的关系, HLA-DPB1 不相合组受者 aGVHD 尤其是 III 度及以上 GVHD 的发生率明显增加, 而 I ~ II 度 aGVHD 和 cGVHD 的发生率无明显变化, HLA-DPB1 的 1 ~ 2 个位点不相合之间无明显差异。HLA-DPB1 不相合患者 TRM 明显增加, 但复发率明显降低, HLA-DPB1 两个位点不合较 1 个位点不合受者 TRM 明显升高 (表 3)。未发现 DPB1 不相合与植入失败相关。

2.3 发表偏倚

图 3 为 HLA-DPB1 与 aGVHD 发生的倒漏斗图, 目测双侧基本对称。Egger's 检验未发现发表偏倚

(Egger's 检验, $P=0.52$)。

3 讨论

按照目前的国际指南, 非血缘供者造血干细胞移植配型主要应用 HLA-A、HLA-B、HLA-C 和 HLA-DRB1 位点, 这些位点相合移植后存活率明显提高, 非复发病死率及 aGVHD 的发生率明显降低。HLA-

DPB1 是否相合在非血缘供者选择中通常不予考虑。Varney 等^[21]报道 HLA-DPB1 不相合在非血缘供者干细胞移植中很常见, 达 70% ~ 80%。DPB1 像其它 II 类抗原一样, 存在于细胞表面, 在白血病细胞表达较其它 I 类抗原及 DRB1 分子表达低^[23]。我们的分析结果表明, HLA-DPB1 也是影响非血缘供者移植结局的因素, HLA-DPB1 不相合可增加重症 GVHD 及移

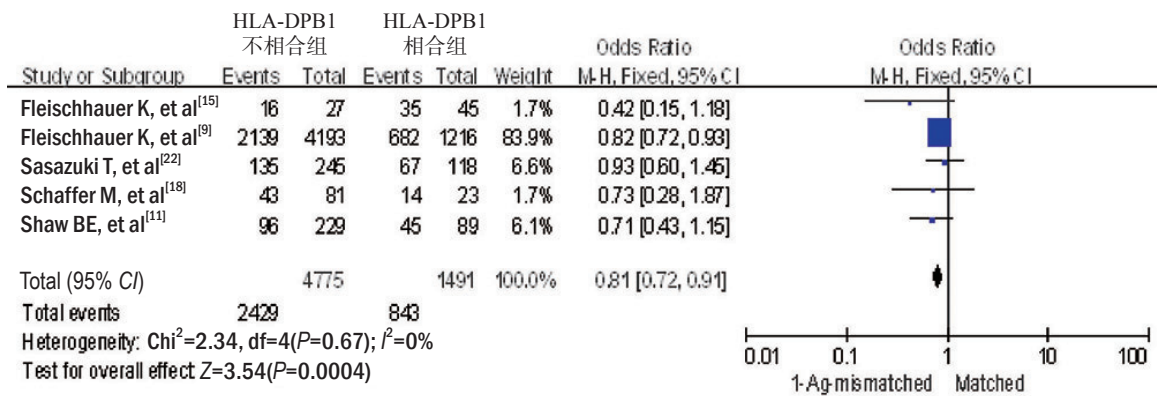


图 1 HLA-DPB1 相合组和 HLA-DPB1 不相合组受者无病存活率的森林图

Figure 1 Forest plots of disease free survival rate of recipients in HLA-DPB1 matched and mismatched groups

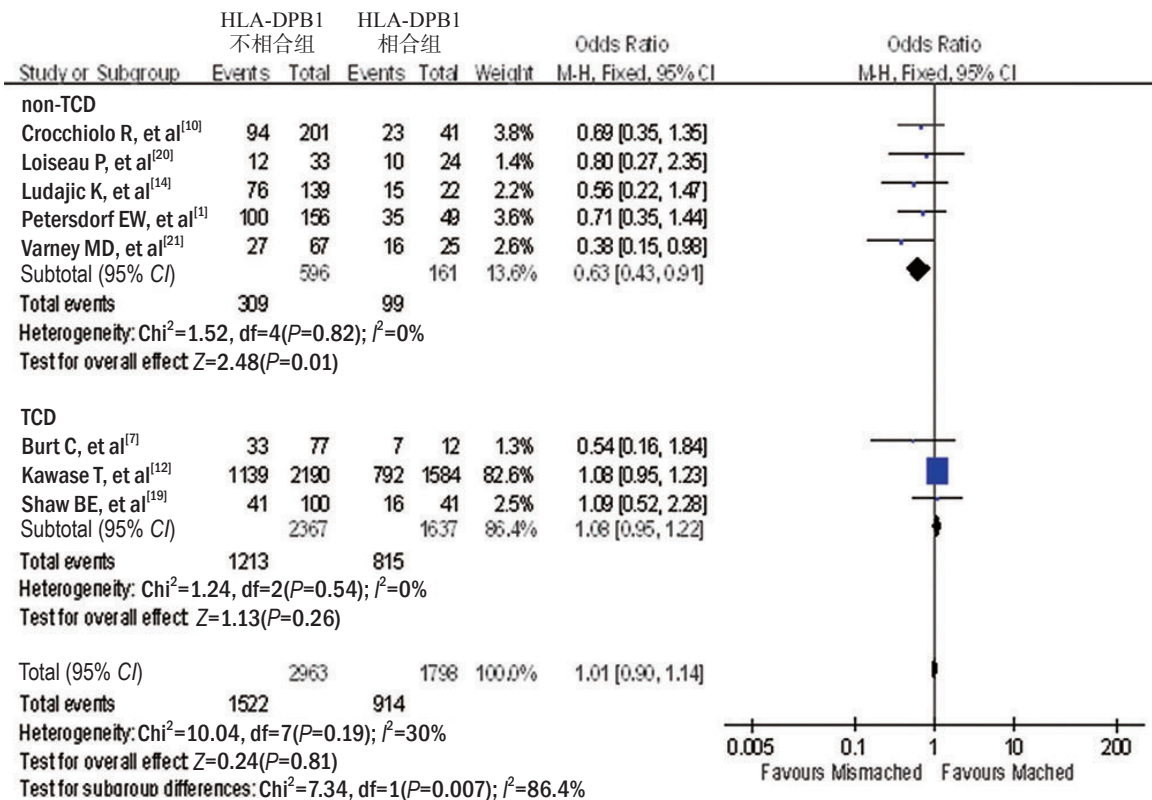


图 2 HLA-DPB1 相合组和 HLA-DPB1 不相合组受者总存活率的森林图

Figure 2 Forest plots of overall survival rate of recipients in HLA-DPB1 matched and mismatched groups

表 2 HLA-DPB1 相合组和 HLA-DPB1 不相合组受者移植不良事件发生率的 Meta 分析结果

Table 2 Meta analysis results of incidence of transplant related adverse events of recipients in HLA-DPB1 matched and mismatched groups

不良事件	文献数量 (个)	不相合 ($n_{是}/n_{总}$)	相合 ($n_{是}/n_{总}$)	I^2		OR (95%CI)	
				数值 (%)	P 值	数值	P 值
aGVHD	10	2 690/4 511	827/1 778	26	0.20	1.73(1.55 ~ 1.94)	<0.00001
Ⅲ度及以上 aGVHD	10	1 716/6 170	449/1 957	0	0.78	1.31(1.16 ~ 1.48)	<0.0001
cGVHD	3	158/424	46/155	80	0.007	1.27(0.50 ~ 3.23)	0.62
植入失败	1	5/27	2/45	-	-	4.89(0.88 ~ 27.24)	0.07
复发	8	2 640/12 335	1 066/3 776	0	0.46	0.68(0.62 ~ 0.74)	<0.00001
TRM	5	4 646/9 422	804/2 143	55	0.07	1.39(1.26 ~ 1.54)	<0.0001

- 为未提供数据

表 3 HLA-DPB1 的 1 个位点不相合和 2 个位点不相合受者移植相关不良事件发生率的 Meta 分析结果

Table 3 Meta analysis results of incidence of transplant related adverse events of recipients in HLA-DPB1 1 site and 2 sites mismatched groups

不良事件	文献数量 (个)	2 个位点不相合 ($n_{是}/n_{总}$)	1 个位点不相合 ($n_{是}/n_{总}$)	I^2		OR (95%CI)	
				数值 (%)	P 值	数值	P 值
aGVHD	4	1 061/1 904	1 469/2 690	62	0.05	0.98(0.54,1.76)	0.94
复发	3	520/2 639	1 136/5 220	0	0.73	0.87(0.77,0.98)	0.02
TRM	2	42/114	44/181	0	0.39	1.74(1.04,2.90)	0.04

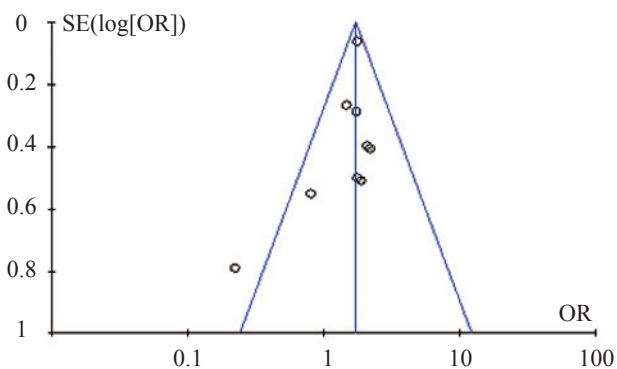


图 3 HLA-DPB1 与 aGVHD 发生的倒漏斗图

Figure 3 Funnel plot of occurrence of HLA-DPB1 and aGVHD

植相关病死率,降低存活率,但对 T 细胞去除的非血缘供者移植影响不明显。表明 T 细胞去除后供、受者间免疫影响会减弱,HLA-DPB1 不相合的影响亦会明显减少,反之也证实了 DPB1 对移植结局的影响。

HLA-DPB1 不相合可增加 aGVHD 的发生率,2 个位点不相合较 1 个位点不相合 GVHD 的发生率明显增加。HLA-DPB1 配型是一个双刃剑,HLA-DPB1 相合一方面可以减少 aGVHD 发生率及 TRM,另一

方面却增加复发率^[13],而 HLA-DPB1 不相合虽增加 aGVHD 及 TRM,但移植后复发率较低。本结果表明 HLA-DPB1 不相合组总存活率(除 TCD 组)及无病存活率均低于相合组。需要根据患者疾病状态进行选择 HLA 供者,Zino 等^[24]报道 HLA-DPB1 按 T 细胞免疫反应的类型进行分组可以预测受者移植后的存活情况,尤其是白血病患者的移植,选择 HLA-DPB1 可允许的不相合供者可以增加存活率。T 细胞表型(T-cell epitope, TCE)模型将 HLA-DPB1 不相合分为可允许的不相合与不可允许的不相合,后者具有较高的 TRM 和较低的复发率^[25-26]。B 细胞及系白血病细胞表面有 HLA-DP 抗原表达,可以对 HLA-DP 介导的移植物抗白血病(graft-versus-leukemia, GVL)发挥作用。Rutten 等^[27]证实 HLA-DP 特异性 CD4⁺T 细胞存在于 HLA-DPB1 不相合的、T 细胞去除的移植及供者淋巴细胞输注的血液病患者血液中,且可不依赖于 GVHD。DPB1 不相合可以预测 aGVHD 的发生,但轻度的 GVHD 对恶性血液病患者可能是有益的,一般这种可允许的不相合是移植物抗宿主方向而不是宿主抗移植物方向。可能的解释是存在 HLA-DPB1 特异性的抗白血病 T 细胞。其它报道 HLA-DPB1 多

态性氨基酸 69 的位置不相合引起混合淋巴细胞培养免疫增强, TRM 及 GVHD 显著增加^[14,28]。

在选择非血缘供者的情况下, 应考虑供者 HLA 配型、预处理方案、患者年龄、疾病状态等多方面的因素, HLA-DPB1 的相合程度也应考虑在内。一个简单的工具通过提供网络页面预测 HLA-DPB1 免疫原性来预测 HLA-DPB1 T 细胞表型相合的情况有助于供者选择^[29]。将 HLA-DPB1 作为 HLA 配型的补充位点可以改善近 1/4 患者的移植结局。对标危的血液病患者, 非血缘供者选择主要考虑降低 GVHD, 10 个位点应尽量相合, 对高危、复发或进展期的患者, 可以考虑 HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-DRB1、HLA-DQB1 和 HLA-DPB1 相合, 或 HLA-DPB1 可允许的 1 个位点不相合的供者, 应避免选用 HLA-DPB1 2 个位点不相合的供者。

总之, 本分析表明在造血干细胞移植中, HLA-DPB1 不相合与重症 GVHD 和 TRM 相关, 可降低移植后存活率, 而 2 个位点不相合时较 1 个位点不相合时更明显。对非血缘供者, 应考虑 HLA-DPB1 的相合程度, 并针对不同疾病状态的患者对选择 HLA-DPB1 配型供者提出个性化的建议。

参考文献:

- [1] Petersdorf EW, Kollman C, Hurley CK, et al. Effect of HLA class II gene disparity on clinical outcome in unrelated donor hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia: the US National Marrow Donor Program Experience[J]. *Blood*, 2001, 98(10): 2922-2929.
- [2] Fürst D, Müller C, Vucinic V, et al. High-resolution HLA matching in hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective collaborative analysis[J]. *Blood*, 2013, 122(18): 3220-3229. DOI: 10.1182/blood-2013-02-482547.
- [3] Nagler A. HLA-DP1 matching: are we there yet?[J]. *Blood*, 2014, 124(16): 2476-2477. DOI: 10.1182/blood-2014-09-599225.
- [4] Egger M, Davey Smith G, Schneider M, et al. Bias in Meta-analysis detected by a simple, graphical test[J]. *BMJ*, 1997, 315(7109): 629-634.
- [5] Gagne K, Loiseau P, Dubois V, et al. Is there any impact of HLA-DPB1 disparity in 10/10 HLA-matched unrelated hematopoietic SCT? results of a French multicentric retrospective study[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50(2): 232-236. DOI: 10.1038/bmt.2014.253.
- [6] Askar M, Sun Y, Rybicki L, et al. Synergistic effect of major histocompatibility complex class I-related chain a and human leukocyte antigen-DPB1 mismatches in association with acute graft-versus-host disease after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(11): 1835-1840. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.07.019.
- [7] Burt C, Parker A, McQuaker G, et al. In a 12-allele analysis HLA-DPB1 matching is associated with improved OS in leukaemic and myelodysplastic patients receiving myeloablative T-cell-depleted PBSCT from unrelated donors[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49(5): 657-663. DOI: 10.1038/bmt.2014.8.
- [8] Bettens F, Passweg J, Schanz U, et al. Impact of HLA-DPB1 haplotypes on outcome of 10/10 matched unrelated hematopoietic stem cell donor transplants depends on MHC-linked microsatellite polymorphisms[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012, 18(4): 608-616. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.09.011.
- [9] Fleischhauer K, Shaw BE, Gooley T, et al. Effect of T-cell-epitope matching at HLA-DPB1 in recipients of unrelated-donor haemopoietic-cell transplantation: a retrospective study[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(4): 366-374. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70004-9.
- [10] Crocchiolo R, Zino E, Vago L, et al. Nonpermissive HLA-DPB1 disparity is a significant independent risk factor for mortality after unrelated hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Blood*, 2009, 114(7): 1437-1444. DOI: 10.1182/blood-2009-01-200378.
- [11] Shaw BE, Mayor NP, Russell NH, et al. Diverging effects of HLA-DPB1 matching status on outcome following unrelated donor transplantation depending on disease stage and the degree of matching for other HLA alleles[J]. *Leukemia*, 2010, 24(1): 58-65. DOI: 10.1038/leu.2009.239.
- [12] Kawase T, Matsuo K, Kashiwase K, et al. HLA mismatch combinations associated with decreased risk of relapse: implications for the molecular mechanism[J]. *Blood*, 2009, 113 (12): 2851-2858. DOI: 10.1182/blood-2008-08-171934.
- [13] Shaw BE, Gooley TA, Malkki M, et al. The importance of HLA-DPB1 in unrelated donor hematopoietic cell transplantation[J]. *Blood*, 2007, 110(13): 4560-4566. DOI: 10.1182/blood-2007-06-095265.
- [14] Ludajic K, Balavarca Y, Bickeböller H, et al. Impact of HLA-DPB1 allelic and single amino acid mismatches on HSCT[J]. *Br J Haematol*, 2008, 142(3): 436-443. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07177.x.

- [15] Fleischhauer K, Locatelli F, Zecca M, et al. Graft rejection after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia is associated with nonpermissive HLA-DPB1 disparity in host-versus-graft direction[J]. *Blood*, 2006, 107(7): 2984-2992. DOI: 10.1182/blood-2005-08-3374.
- [16] Shaw BE, Marsh SG, Mayor NP, et al. HLA-DPB1 matching status has significant implications for recipients of unrelated donor stem cell transplants[J]. *Blood*, 2006, 107(3): 1220-1226. DOI: 10.1182/blood-2005-08-3121.
- [17] Zino E, Frumento G, Markt S, et al. A T-cell epitope encoded by a subset of HLA-DPB1 alleles determines nonpermissive mismatches for hematologic stem cell transplantation[J]. *Blood*, 2004, 103(4): 1417-1424. DOI: 10.1182/blood-2003-04-1279.
- [18] Schaffer M, Aldener-Cannavá A, Remberger M, et al. Roles of HLA-B, HLA-C and HLA-DPA1 incompatibilities in the outcome of unrelated stem-cell transplantation[J]. *Tissue Antigens*, 2003, 62(3): 243-250.
- [19] Shaw BE, Potter MN, Mayor NP, et al. The degree of matching at HLA-DPB1 predicts for acute graft-versus-host disease and disease relapse following haematopoietic stem cell transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2003, 31(11): 1001-1008. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704029.
- [20] Loiseau P, Espérou H, Busson M, et al. DPB1 disparities contribute to severe GVHD and reduced patient survival after unrelated donor bone marrow transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2002, 30(8): 497-502. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703658.
- [21] Varney MD, Lester S, McCluskey J, et al. Matching for HLA DPA1 and DPB1 alleles in unrelated bone marrow transplantation[J]. *Hum Immunol*, 1999, 60(6): 532-538.
- [22] Sasazuki T, Juji T, Morishima Y, et al. Effect of matching of class I HLA alleles on clinical outcome after transplantation of hematopoietic stem cells from an unrelated donor. Japan Marrow Donor Program[J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(17): 1177-1185. DOI: 10.1056/NEJM199810223391701.
- [23] Ibisch C, Gallot G, Vivien R, et al. Recognition of leukemic blasts by HLA- DPB1-specific cytotoxic T cell clones: a perspective for adjuvant immunotherapy post-bone marrow transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 1999, 23(11): 1153-1159. DOI: 10.1038/sj.bmt.1701768.
- [24] Zino E, Vago L, Di Terlizzi S, et al. Frequency and targeted detection of HLA-DPB1 T cell epitope disparities relevant in unrelated hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2007, 13(9): 1031-1040. DOI: 10.1016/j.bbmt.2007.05.010.
- [25] Pidala J, Lee SJ, Ahn KW, et al. Nonpermissive HLA-DPB1 mismatch increases mortality after myeloablative unrelated allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. *Blood*, 2014, 124(16): 2596-2606. DOI: 10.1182/blood-2014-05-576041.
- [26] Fleischhauer K, Fernandez-Viña MA, Wang T, et al. Risk associations between HLA-DPB1 T-cell epitope matching and outcome of unrelated hematopoietic cell transplantation are independent of HLA-DPA1[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49(9): 1176-1183. DOI: 10.1038/bmt.2014.122.
- [27] Rutten CE, van Luxemburg-Heijs SA, Halkes CJ, et al. Patient HLA-DP-specific CD4⁺ T cells from HLA-DPB1-mismatched donor lymphocyte infusion can induce graft-versus-leukemia reactivity in the presence or absence of graft-versus-host disease[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19(1): 40-48. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.07.020.
- [28] Potolicchio I, Brookes PA, Madrigal A, et al. HLA-DPB1 mismatch at position 69 is associated with high helper T lymphocyte precursor frequencies in unrelated bone marrow transplant pairs[J]. *Transplantation*, 1996, 62(9): 1347-1352.
- [29] Shaw BE, Robinson J, Fleischhauer K, et al. Translating the HLA-DPB1 T-cell epitope-matching algorithm into clinical practice[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48(12): 1510-1512. DOI: 10.1038/bmt.2013.91.

(收稿日期: 2017-04-03)

(本文编辑: 邬加佳 朱佩玲)