

口腔慢性移植物抗宿主病患者唾液中 CXCL9、CCL17 水平及临床意义

杨浪¹ 龙桂花¹ 刘磊¹ 穆琼^{1,2}

(1. 贵州医科大学临床学院, 贵州 贵阳 550000; 2. 贵州医科大学附属医院全科医学科, 贵州 贵阳 550000)

【摘要】 目的 探讨异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后发生口腔慢性移植物抗宿主病(cGVHD)患者唾液中 CXC-趋化因子配体 9(CXCL9)、CC 类趋化因子 17(CCL17)表达及临床意义。**方法** 选择 2017 年 3 月—2021 年 5 月贵州医科大学附属医院收治的 98 例接受 allo-HSCT 治疗的患者, 其中 36 例发生口腔 cGVHD(口腔 cGVHD 组), 余 27 例 cGVHD 未累及口腔(其它 cGVHD 组), 35 例未发生 cGVHD(非 cGVHD 组)。另选择 25 例体检健康志愿者为对照组。根据口腔表征评分将口腔 cGVHD 患者分为轻度组(12 例)、中度组(13 例)、重度组(11 例)。检测唾液中 CXCL9、CCL17 水平, Spearman 分析 CXCL9、CCL17 与口腔表征评分分级的相关性, 受试者工作特征曲线(ROC)分析 CXCL9、CCL17 诊断口腔 cGVHD 的价值。**结果** 与其它 cGVHD 组、非 cGVHD 组、对照组比较, 口腔 cGVHD 组唾液中 CXCL9、CCL17 水平均明显升高($F=110.610, 233.494, P<0.05$)。重度组唾液中 CXCL9、CCL17 水平高于中度组和轻度组, 且中度组高于轻度组(均 $P<0.05$)。口腔 cGVHD 患者唾液中 CXCL9、CCL17 水平与口腔表征评分分级均呈正相关($r_s=0.430, 0.511, P<0.05$)。唾液中 CXCL9、CCL17 诊断口腔 cGVHD 的截断值分别为 90.35 ng/mL、205.34 ng/mL, 曲线下面积分别为 0.661、0.709, 联合 CXCL9、CCL17 诊断口腔 cGVHD 的曲线下面积为 0.871, 高于单独 CXCL9、CCL17 诊断($Z=2.870, 3.430, P<0.05$)。**结论** allo-HSCT 后口腔 cGVHD 患者血清 CXCL9、CCL17 水平明显增高, 且与口腔症状严重程度有关, 可作为口腔 cGVHD 的辅助诊断指标。

【关键词】 异基因造血干细胞移植; 口腔; 慢性移植物抗宿主病; CXC-趋化因子配体 9; CC 类趋化因子 17

【中图分类号】 R781.6⁺2 **【文献标志码】** A **DOI:** 10.3969/j.issn.1672-3511.2023.03.021

Levels of CXCL9 and CCL17 in saliva of patients with oral chronic graft-versus-host disease and their clinical significance

YANG Lang¹, LONG Guihua¹, LIU Lei¹, MU Qiong^{1,2}

(1. Clinical College of Guizhou Medical University, Guiyang 550000, China;

2. Department of General Medicine, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550000, China)

【Abstract】 Objective To investigate the level and clinical significance of CXC-chemokine ligand 9 (CXCL9) and C class chemokines 17 (CCL17) in saliva of patients with oral chronic graft-versus host disease (cGVHD) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). **Methods** A total of 98 patients treated with allo-HSCT from March 2017 to May 2021 were selected. Among them, 36 patients developed oral cGVHD (oral cGVHD group), the remaining 27 cases of cGVHD did not involve oral cavity (other cGVHD group), and 35 cases did not develop cGVHD (non-cGVHD group), another 25 healthy volunteers for physical examination were selected as the control group. Patients with oral cGVHD were divided into mild group (12 cases), moderate group (13 cases) and severe group (11 cases) according to oral representation score. The levels of CXCL9 and CCL17 in saliva were detected, and Spearman was used to analyzing the correlation between CXCL9 and CCL17 and oral representation score. Receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the value of CXCL9 and CCL17 in the diagnosis of oral cGVHD. **Results** The levels of CXCL9 and CCL17 in saliva of oral cGVHD group were higher than those of other cGVHD group, non-cGVHD group

通讯作者: 穆琼, 博士, 主任医师, E-mail: 59123816@qq.com

引用本文: 杨浪, 龙桂花, 刘磊, 等. 口腔慢性移植物抗宿主病患者唾液中 CXCL9、CCL17 水平及临床意义[J]. 西部医学, 2023, 35(3): 421-426.

DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2023.03.021

and control group ($F=110.610, 233.494, P<0.05$). The levels of CXCL9 and CCL17 in saliva in severe group were higher than those in moderate group and mild group ($P<0.05$), and those in moderate group were higher than those in mild group ($P<0.05$). The levels of CXCL9 and CCL17 in saliva of oral cGVHD patients were positively correlated with oral representation scores ($r_s=0.430, 0.511, P<0.05$). The cutoff values of CXCL9 and CCL17 in saliva for the diagnosis of oral cGVHD were 90.35 ng/mL and 205.34 ng/mL, respectively, and the area under the curve was 0.661 and 0.709, respectively. The area under the curve for the diagnosis of oral cGVHD combined with CXCL9 and CCL17 was 0.871, which were higher than CXCL9 and CCL17 alone ($Z=2.870, 3.430, P<0.05$). **Conclusion** After allo-HSCT, serum CXCL9 and CCL17 levels of oral cGVHD patients are significantly increased, which is related to the severity of oral symptoms, and can be used as auxiliary diagnostic indicators of oral cGVHD.

【Key words】 Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Oral; Chronic graft-versus-host disease; CXCL9; chemokine ligand 9; C-C class chemokines 17

异基因造血干细胞移植(Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)是恶性或非恶性血液系统疾病的治愈性治疗手段之一^[1],慢性移植物抗宿主病(Chronic graft-versus-host-disease, cGVHD)是 allo-HSCT 后无复发状态下导致患者死亡的主要原因之一^[2]。口腔是 cGVHD 最常累及的器官之一,占 cGVHD 的 45%~83%,其临床体征包括扁平苔藓样变化,红斑和溃疡,口腔 cGVHD 严重影响患者进食,导致摄入量减少和营养缺乏,并易继发口腔感染,增加住院次数,影响患者整体健康和生存^[3]。口腔 cGVHD 病理生理机制包括炎症反应、细胞和体液免疫等,唾液中细胞因子在发生口腔 cGVHD 时发生明显的变化,可作为口腔 cGVHD 的生物学标志物^[4]。趋化因子是一类小分泌蛋白,可趋化和激活免疫和非免疫细胞,现有研究显示趋化因子可驱使 T 细胞在 cGVHD 患者颊粘膜和唾液腺中浸润,参与 cGVHD 发生和进展^[5]。CXC-趋化因子配体 9(CXC-chemokine ligand 9, CXCL9)是 CXC 家族中受 γ -干扰素(Interferon- γ , IFN- γ)诱导的趋化因子,活化 CXCL9 可通过促使辅助性 T 细胞(T helper cells, Th)1 极化和激活免疫细胞参与免疫炎症反应过程^[6]。CC 类趋化因子 17(C-C class chemokines 17, CCL17)广泛诱导和增强各种免疫反应,参与接触超敏反应、移植排斥、炎性肠病、特应性皮炎等各种免疫和炎症性疾病^[7]。鉴于 CXCL9、CCL17 在免疫炎症反应中的作用,推测其可能与口腔 cGVHD 有关,但目前报道十分少见, CXCL9、CCL17 是否可作为口腔 cGVHD 的生物学标志物尚不清楚。基于此,本研究拟检测口腔 cGVHD 患者唾液中 CXCL9、CCL17 水平,分析其与口腔 cGVHD 的关系,旨在为临床诊断和治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选择 2017 年 3 月—2021 年 5 月贵州医科大学附属医院收治的 98 例接受 allo-

HSCT 治疗的患者为研究对象。纳入标准:①接受 allo-HSCT 治疗至入组时间 >100 d。②年龄 ≥ 18 周岁。排除标准:①allo-HSCT 后出现巨细胞病毒再激活、出血性膀胱炎、肺部真菌感染等。②原发病进展或复发。③合并其它自身免疫性疾病。其中 36 例发生口腔 cGVHD(口腔 cGVHD 组),符合美国国立卫生研究院拟定的 cGVHD 共识中口腔 cGVHD 诊断标准^[8],并根据口腔表征评分标准^[9]将患者分为轻度组[轻型或中型红斑样改变(<25%),苔藓样改变 <25%,无溃疡, $n=12$]、中度组[中型($\geq 25\%$)或重型红斑样改变(<25%),苔藓样改变 25%~50%,溃疡面积 $\leq 20\%$, $n=13$]、重度组[重型红斑样改变($\geq 25\%$),苔藓样改变 >50%,溃疡面积 $\geq 20\%$, $n=11$]。其余 27 例 cGVHD 未累及口腔(其它 cGVHD 组),35 例未发生 cGVHD(非 cGVHD 组),另选择 25 例门诊体检中心接待的体检健康志愿者为对照组,均排除自身免疫性疾病、急慢性感染、恶性肿瘤以及心脑血管疾病等。本研究获医院医学伦理委员会审批。

1.2 唾液中 CXCL9、CCL17 检测方法 患者在确诊后尚未进行临床干预时采集唾液标本,对照组入组 24 h 内采集唾液标本。采集前漱口,取 50 mL 唾液于无菌容器,4℃下离心(相对离心力 $688\times g$)5 min,收集上清液-80℃保存备检。采用 Varioskan LUX 多功能酶标仪(美国赛默飞)应用酶联免疫吸附试验检测唾液中 CXCL9、CCL17 水平,试剂盒购自美国 R&D 公司,检测流程严格按照试剂盒说明书进行。方法如下:快速解冻唾液样品,取 100 μ L 标准、待测、空白对照样品加入板孔内,加入 50 μ L 酶交联物充分混合,常温孵育 60 min,弃孵育液,洗涤样品孔,加入将 50 μ L 底物 A、B,常温孵育 15 min,加入 50 μ L 终止液充分混合,绘制标准曲线,根据待测样品标准曲线计算 CXCL9、CCL17 浓度值。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 25.00 软件进行数据分析, Kolmogorov-Smirnov 法计量资料拟合优度检

验符合正态分布以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析(两两对比采用 LSD-*t* 检验),两组间比较采用 Student-*t* 检验。计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验。*Spearman* 分析唾液中 CXCL9、CCL17 水平与口腔表征评分分级的相关性,受试者工作特征曲线(ROC)分析唾液中 CXCL9、CCL17 诊断口腔 cGVHD 的价值。 $P < 0.05$ 为差异

有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般资料比较 各组性别、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$),口腔 cGVHD 组、其它 cGVHD 组、非 cGVHD 组原发病、移植病程、移植方式、造血干细胞来源、cGVHD 预防方案比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 各组一般资料比较[$(\bar{x} \pm s), n(\times 10^{-2})$]

Table 1 Comparison of baseline data						
组别	口腔 cGVHD 组 (<i>n</i> =36)	其它 cGVHD 组 (<i>n</i> =27)	非 cGVHD 组 (<i>n</i> =35)	对照组 (<i>n</i> =25)	<i>F</i> / <i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	46.35±10.24	45.82±10.09	45.99±10.35	45.03±11.72	0.079	0.971
性别					1.476	0.688
男	21(58.33)	16(59.26)	23(65.71)	18(72.00)		
女	15(41.67)	11(40.74)	12(34.29)	7(28.00)		
原发病					1.190	0.997
急性髓系白血病	12(33.33)	8(29.63)	12(34.29)			
急性淋巴细胞白血病	6(16.67)	7(25.94)	8(22.86)			
重型再生障碍性贫血	7(19.44)	4(14.81)	6(17.14)			
骨髓增生异常综合征	6(16.67)	4(14.81)	5(14.29)			
慢性髓系白血病	5(13.89)	4(14.81)	4(11.42)			
移植病程(d)	145.35±23.68	144.62±24.19	144.75±24.09		0.008	0.992
移植方式					1.402	0.496
同胞全相合	19(52.78)	18(66.67)	22(62.86)			
其它	17(47.22)	9(33.33)	13(37.14)			
造血干细胞来源					0.174	0.917
骨髓	13(36.11)	11(40.74)	14(40.00)			
外周血+骨髓	23(63.89)	16(59.26)	21(60.00)			
cGVHD 预防					2.074	0.355
环孢素+霉酚酸酯+甲氨蝶呤	20(55.56)	14(51.85)	24(68.57)			
他克莫司+霉酚酸酯+甲氨蝶呤	16(44.44)	13(48.15)	11(31.43)			

2.2 各组唾液中 CXCL9、CCL17 水平比较 口腔 cGVHD 组唾液中 CXCL9、CCL17 水平均高于其它 cGVHD 组、非 cGVHD 组和对照组($P < 0.05$),其它 cGVHD 组、非 cGVHD 组唾液中 CXCL9、CCL17 水平与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

唾液中 CXCL9、CCL17 水平高于轻度组($P < 0.05$),见表 3。

表 3 不同口腔表征评分口腔 cGVHD 患者唾液中 CXCL9、CCL17 水平差异($\bar{x} \pm s, \text{ng/mL}$)

Table 3 Differences of CXCL9 and CCL17 levels in saliva of patients with cGVHD			
组别	<i>n</i>	CXCL9	CCL17
轻度组	12	113.52±7.05	272.35±9.45
中度组	13	140.32±12.49 ^①	302.35±23.51 ^①
重度组	11	156.56±13.08 ^{①②}	334.42±20.74 ^{①②}
<i>F</i>		43.760	30.617
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,① $P < 0.05$;与中度组比较,② $P < 0.05$ 。

表 2 各组唾液中 CXCL9、CCL17 水平差异($\bar{x} \pm s, \text{ng/mL}$)

Table 2 Differences of CXCL9 and CCL17 levels in saliva			
组别	<i>n</i>	CXCL9	CCL17
口腔 cGVHD 组	36	136.35±35.09 ^{①②③}	302.15±69.08 ^{①②③}
其它 cGVHD 组	27	62.27±9.46	85.55±21.04
非 cGVHD 组	35	62.11±9.53	85.19±21.03
对照组	25	61.59±9.03	84.98±20.37
<i>F</i>		110.610	233.494
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与对照组比较,① $P < 0.05$;与其它 cGVHD 组比较,② $P < 0.05$;与非 cGVHD 组比较,③ $P < 0.05$ 。

2.3 不同口腔表征评分口腔 cGVHD 患者唾液中 CXCL9、CCL17 水平比较 重度组唾液中 CXCL9、CCL17 水平高于中度组和轻度组($P < 0.05$),中度组

2.4 口腔 cGVHD 患者唾液中 CXCL9、CCL17 水平与口腔表征评分分级的相关性分析 口腔 cGVHD 患者唾液中 CXCL9、CCL17 水平与口腔表征评分分级(赋值:1=轻度,2=中度,3=重度)均呈正相关($r_s = 0.430、0.511, P < 0.05$),见图 1。

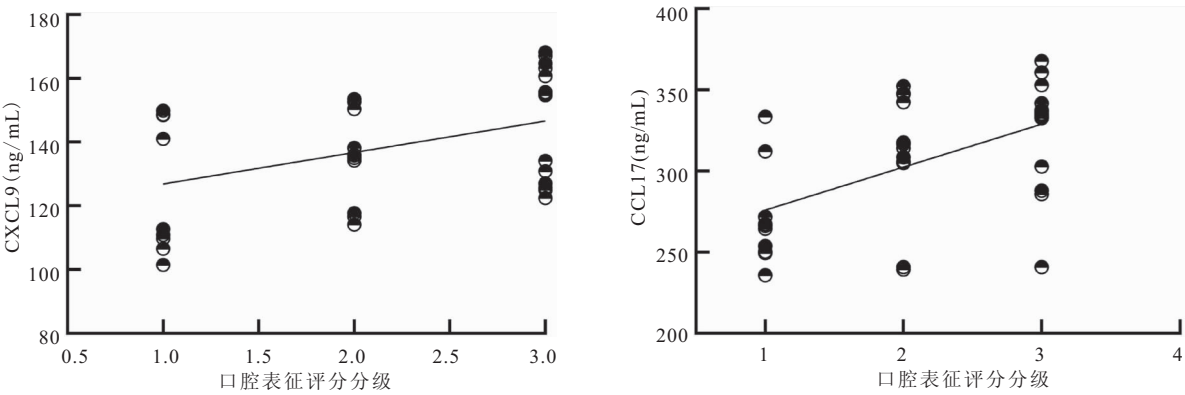


图 1 CXCL9、CCL17 水平与口腔表征评分分级的散点图
Figure 1 Scatter diagram of CXCL9 and CCL17 levels and oral representation score

2.5 唾液中 CXCL9、CCL17 诊断口腔 cGVHD 的价值 唾液中 CXCL9、CCL17 诊断口腔 cGVHD 的截断值分别为 90.35、205.34 ng/mL, 曲线下面积分别为 0.661、0.709, 建立二元 Logistic 回归方程, 以口腔 cGVHD 为因变量, CXCL9、CCL17 为自变量, 根据回归分析结果构建回归预测模型: $\text{Log}(P/1-P)$ (联合虚拟指标) = $5.021 + 0.719 \times \text{CXCL9} + 0.432 \times \text{CCL17}$, 拟合 ROC 曲线得出联合 CXCL9、CCL17 诊断口腔 cGVHD 的截断值为 1.57, 曲线下面积为 0.871, 高于单独 CXCL9、CCL17 诊断口腔 cGVHD 的曲线下面积 ($Z=2.870, 3.430, P=0.004, 0.001$), 见表 4、图 2。

表 4 唾液中 CXCL9、CCL17 诊断口腔 cGVHD 的效能

Table 4 Effectiveness of CXCL9 and CCL17 in saliva in diagnosis of oral cGVHD

因素	AUC(95%CI)	P	灵敏度	特异度	约登指数
CXCL9	0.661(0.559~0.754)	0.001	69.44	72.58	0.4202
CCL17	0.709(0.609~0.797)	0.008	66.67	74.19	0.4086
联合检测	0.871(0.788~0.930)	<0.001	86.11	85.48	0.7159

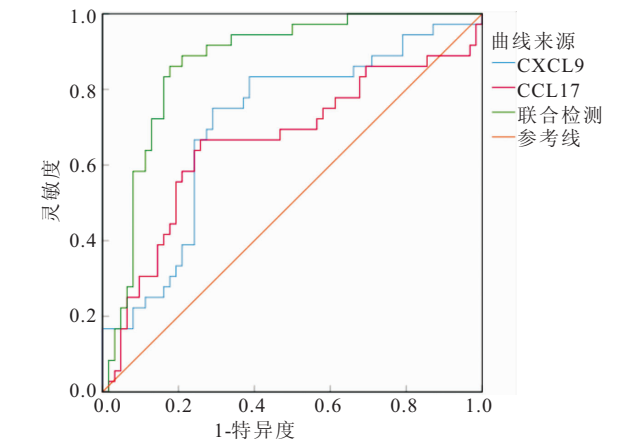


图 2 唾液中 CXCL9、CCL17 诊断口腔 cGVHD 的 ROC 图
Figure 2 ROC diagram of CXCL9 and CCL17 in saliva for diagnosis of oral cGVHD

3 讨论

cGVHD 是 allo-HSCT 的主要并发症, 也是 allo-HSCT 后发病和非复发性死亡的主要原因, 影响近 50% 的成年 allo-HSCT 患者。口腔 cGVHD 是最常见的 cGVHD 类型之一, 可引起患者对辛辣、酸性和咸味食物、酒精饮料以及含酒精的调味剂敏感, 还可引起口干症, 说话、吞咽和咀嚼困难以及口味的变化^[10]。口腔 cGVHD 组织病理学特征包括角化过度/上皮增厚、界面黏膜下淋巴细胞浸润、上皮萎缩以及基底细胞凋亡和变性, 其中免疫炎症反应是引起口腔 cGVHD 的关键, 抗原呈递细胞激活, 效应细胞活化、增殖、分化和迁移, 可介导组织破坏, 导致口腔黏膜和唾液腺功能障碍^[3]。现有研究显示由不同类型免疫细胞产生的一系列细胞因子和趋化因子也介导了 cGVHD 靶组织 (如皮肤和口腔) 的组织炎症和损伤^[11]。

CXCL9 是 CXC 趋化因子受体 3 (Chemokine receptor 3, CXCR3) 的选择性配体, 位于人 4 号染色体上, 主要由单核细胞、内皮细胞、成纤维细胞在 IFN- γ 刺激下分泌, CXCL9 通过与其 G 蛋白偶联受体 CXCR3 结合调节免疫细胞的迁移、分化和激活, 诱发免疫反应, CXCL9/CXCR3 轴广泛参与自身免疫疾病、炎症疾病发病过程^[12]。CXCL9 与移植后早期 T 细胞介导的排斥反应有关, Ciftci 等^[13]报道显示肾移植术后出现急性排斥反应患者尿液中 CXCL9 水平明显增高, 且与血肌酐水平呈正相关。Ostojic 等^[14]检测了肝移植患者 CXCL9 rs10336 位点基因多态性, 发现 CXCL9 基因型 AA 患者对移植后早期排斥反应易感, Kitko 等^[15]发现接受 a110-HSCT 治疗后出现 cGVHD 患者血浆 CXCL9 水平明显升高, 说明 CXCL9 可能是 cGVHD 的生物学标志物, 因此推测口腔 cGVHD 患者唾液中 CXCL9 可能出现升高, 或许可为口腔 cGVHD 诊治提供新的方向。为验证这一推测,

本研究检测 allo-HSCT 患者唾液 CXCL9 水平,发现口腔 cGVHD 组唾液 CXCL9 水平明显高于对照组,且 CXCL9 水平与口腔表征评分呈正相关,提示唾液中 CXCL9 水平可反映口腔 cGVHD 患者局部免疫反应状态和损伤程度。分析 CXCL9 参与口腔 cGVHD 的机制可能为:cGVHD 是一种同种异体移植物的急性排斥反应,其发病机制为活化的单核细胞在移植物内浸润^[16],CXCL9 激活可上调细胞粘附分子表达,促使炎症细胞募集,在 cGVHD 发病过程中,CXCR3 在 T 细胞上表达并产生 IFN- γ ,IFN- γ 刺激 CXCL9 合成和分泌,继而募集 T 淋巴细胞迁移,激活 Th1 细胞和细胞毒性 T 淋巴细胞粘附^[17],诱发口腔局部免疫和炎症反应,导致口腔黏膜破坏和溃疡,唾液腺、咀嚼和吞咽功能障碍等。

CCL17 是一种胸腺活化调节趋化因子,主要在胸腺组织、受刺激的外周血单核细胞中表达,由位于初级和次级淋巴器官中的 CD11b⁺ cDC 子集产生。CCL17 可减少调节性 T 细胞增殖,促使 DC 以自分泌模式产生白细胞介素-12 和白细胞介素-23,增强 Th1 和 Th17 细胞的激活,广泛诱导各种免疫反应^[18-19]。CCL17 及其受体 CC 趋化因子受体 4(CC chemokine receptor 4,CCR4)在 T 细胞激活和迁移过程中起关键作用,与 T 细胞介导的慢性炎症性疾病有关,现有研究显示,口腔扁平苔藓患者外周循环血 T 细胞中 CCL17 mRNA 和蛋白表达上调,过表达 CCL17 可促使 T 细胞的增殖和迁移以及在口腔黏膜组织中浸润^[20]。CCL17 还与器官移植后排斥反应有关,Meng 等^[21]发现肝移植术后早期急性排斥反应患者血清 CCL17 水平增高。陈婷等^[22]发现皮肤和肝脏损害的 cGVHD 患者血清 CCL17 表达水平明显增高,提示 CCL17 与 cGVHD 发生有关,但缺乏口腔 cGVHD 患者 CCL17 表达特点的描述。本研究显示口腔 cGVHD 组患者血清 CCL17 水平明显增高,且 CCL17 水平与病情严重程度有关,说明 CCL17 与 allo-HSCT 后口腔 cGVHD 的发生可能有关。CCL17 参与口腔 cGVHD 的机制尚不清楚,现有研究显示 CCR4 是驱动次级淋巴组织归巢,激活同种异体移植排斥反应的驱动因素,CCR4 轴激活可降低同种异体移植物存活时间,CCR4 缺陷则减少 T 细胞增殖和迁移,减轻同种异体移植物的损伤^[23]。CCL17 作为 CCR4 的配体可能通过 CCL17/CCR4 轴诱导 T 细胞增殖分化和迁移,引起局部免疫炎症反应,导致口腔 cGVHD 的发生。

本研究 ROC 分析结果显示 CXCL9、CCL17 在诊断口腔 cGVHD 的曲线下面积为 0.661、0.709,联合 CXCL9、CCL17 诊断曲线下面积明显扩大,说明唾液

中 CXCL9、CCL17 水平增高可高度提示 allo-HSCT 后口腔 cGVHD 的发生,是口腔 cGVHD 的潜在生物学指标,可为临床口腔 cGVHD 的诊断提供有效信息和参考,CXCL9、CCL17 有望成为口腔 cGVHD 未来治疗的靶点。本研究局限性在于样本例数偏少,未追踪口腔 cGVHD 患者临床治疗与预后,唾液 CXCL9 及 CCL17 水平是否能够提示 cGVHD 的发展及转归尚不确定,后续研究需进一步扩大样本数量,开展随访工作收集资料加以证实。

4 结论

allo-HSCT 后口腔 cGVHD 患者唾液中 CXCL9、CCL17 水平明显增高,高水平 CXCL9、CCL17 与口腔 cGVHD 发生和口腔症状严重程度有关。联合 CXCL9、CCL17 可作为口腔 cGVHD 鉴别诊断的生物学指标。

【参考文献】

- [1] 王叨,丁艳杰,陈娇,等. 芦可替尼联合甲泼尼龙桥接异基因造血干细胞移植治疗儿童复发/难治性 EB 病毒相关性噬血细胞综合征的疗效[J]. 中华实用儿科临床杂志,2021,36(15):1185-1187.
- [2] 李云龙,高蕾,张曦,等. 外源性补充谷氨酰胺对急性肠道移植物抗宿主病的影响[J]. 西部医学,2012,24(11):2096-2098.
- [3] 周雨曦,雍翔智,江巧芝,等. 口腔慢性移植物抗宿主病的研究进展[J]. 国际口腔医学杂志,2019,46(5):609-616.
- [4] YONG X, PENG Y, LIU Z, *et al.* Analysis of serum and salivary cytokines among patients with oral cGVHD after Allo-HSCT[J]. Oral Dis, 2021, 27(5): 1320-1324.
- [5] 刘恒,吴涛. 趋化因子受体 CCR5 在急性移植物抗宿主病防治中的研究[J]. 国际免疫学杂志,2021,44(4):435-439.
- [6] 钟华,徐丽玲,白明欣,等. 类风湿关节炎患者趋化因子 CXCL9 和 CXCL10 在骨侵蚀中的作用[J]. 北京大学学报(医学版),2021,53(6):1026-1031.
- [7] 袁玲,张安可,栾冰. CCL17 基因在垂体瘤微环境下的表达及其临床意义[J]. 同济大学学报(医学版),2021,42(6):779-784.
- [8] JAGASIA M H, GREINIX H T, ARORA M, *et al.* National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 diagnosis and staging working group report[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21(3): 389-401.
- [9] LEE S J, WOLFF D, KITKO C, *et al.* Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group report[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21(6): 984-999.
- [10] HAVERMAN T M, RABER-DURLACHER J E, RAGHOEBAR II, *et al.* Oral chronic graft-versus-host disease: What the general dental practitioner needs to know[J]. J Am Dent Assoc, 2020, 151(11): 846-856.
- [11] PRESLAND R B. Biology of chronic graft-vs-host disease: Immune mechanisms and progress in biomarker discovery[J].

- World J Transplant, 2016, 6(4): 608-619.
- [12] 程明, 吴杨玲, 唐玉琦, 等. 骨髓间充质干细胞来源分泌体 miRNA-320a 调控 CXCL9 表达在类风湿关节炎发生与发展中的作用及机制[J]. 免疫学杂志, 2021, 37(12): 1099-1104.
- [13] CIFTCI H S, TEFIK T, SAVRAN M K, *et al.* Urinary CXCL9 and CXCL10 Levels and Acute Renal Graft Rejection[J]. Int J Organ Transplant Med, 2019, 10(2): 53-63.
- [14] OSTOJIC A, MARKOTIC A, KELAVA T, *et al.* Association between CXCL9/10 polymorphisms and acute rejection of liver allograft[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(8): e14612.
- [15] KITKO C L, LEVINE J E, STORER B E, *et al.* Plasma CXCL9 elevations correlate with chronic GVHD diagnosis[J]. Blood, 2014, 123(5): 786-93.
- [16] ALADAG E, KELKITLI E, GÖKER H. Acute Graft-Versus-Host Disease: A Brief Review[J]. Turk J Haematol, 2020, 37(1): 1-4.
- [17] HAKIM F T, MEMON S, JIN P, *et al.* Upregulation of IFN-Inducible and Damage-Response Pathways in Chronic Graft-versus-Host Disease[J]. J Immunol, 2016, 197(9): 3490-3503.
- [18] 阮志燕, 任宏, 徐哲, 等. 大黄廑虫丸抑制趋化因子配体 17 表达对 CT26 小鼠结肠癌的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(1): 44-49.
- [19] 冯萍萍, 李婷婷, 赵娟, 等. 荨麻疹患者生活质量心理状态及趋化因子和炎症因子的表达水平研究[J]. 新疆医学, 2021, 51(3): 254-257.
- [20] SHAN J, SHEN C, FANG J, *et al.* Potential roles of the CCL17-CCR4 axis in immunopathogenesis of oral lichen planus[J]. J Oral Pathol Med, 2020, 49(4): 328-334.
- [21] MENG X, GAO W, TANG Y, *et al.* Alterations of Serum IP-10 and TARC in Patients with Early Acute Rejection after Liver Transplantation[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 41(3): 1063-1071.
- [22] 陈婷, 李小平, 张诚, 等. 慢性移植抗宿主病患者血清特异性生物标志物的临床研究[J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(11): 948-952.
- [23] PALCHEVSKIY V, XUE Y Y, KERN R, *et al.* CCR4 expression on host T cells is a driver for alloreactive responses and lung rejection[J]. JCI Insight, 2019, 5(12): e121782.

(收稿日期: 2022-01-18; 修回日期: 2022-08-26; 编辑: 刘灵敏)

(上接第 420 页)

- [8] 李白翎, 周宏艳, 杜雨, 等. 成人心血管外科术后心律失常治疗专家共识[J]. 中国循环杂志, 2017, 32(7): 627-632.
- [9] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.
- [10] 李小鹰. 心血管急症救治(1)心源性休克的诊断和处理(续前)[J]. 中国循环杂志, 2013, 28(7): 486-487.
- [11] 中华医学会. 心脏骤停基层诊疗指南(2019 年)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(11): 1034-1041.
- [12] 陶成丽, 王丽丽. 老年急性前壁心肌梗死患者 PCI 术后心力衰竭的影响因素分析[J]. 当代医学, 2021, 27(24): 88-90.
- [13] 杨瑛, 周剑. MPV、TG、NT-proBNP 水平对冠心病患者 PCI 术后发生 MACE 的预测价值[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(23): 3432-3434, 3438.
- [14] TESTA M, ROSSO G L, FERRERI C, *et al.* The predictive value of plasma brain natriuretic peptide and Galectin-3 in elderly patients admitted for heart failure[J]. Diseases, 2018, 6(4): 88.
- [15] HELMS A S, THOMPSON A D, GLAZIER A A, *et al.* Spatial and functional distribution of MYBPC3 pathogenic variants and clinical outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. Circ Genom Precis Med, 2020, 13(5): 396-405.
- [16] KENSLER R W, CRAIG R, MOSS R L. Phosphorylation of cardiac myosin binding protein C releases myosin heads from the surface of cardiac thick filaments[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(8): E1355-E1364.
- [17] AL FATEASE A, HAQUE M, UMAR A, *et al.* Label-free electrochemical sensor based on manganese doped titanium dioxide nanoparticles for myoglobin detection; biomarker for acute myocardial infarction[J]. Molecules, 2021, 26(14): 4252.
- [18] KATZMANN J L, WERNER C M, STOJAKOVIC T, *et al.* Apolipoprotein CIII predicts cardiovascular events in patients with coronary artery disease: a prospective observational study[J]. Lipids Health Dis, 2020, 19(1): 116.
- [19] 高念城, 钱文浩, 周浩. 血浆 BNP 联合 cTnT 和 D-二聚体预测 PCI 术后近期不良预后的效能探讨[J]. 临床急诊杂志, 2020, 21(7): 558-562.
- [20] 魏来. 急性心肌梗死患者 PCI 术后主要不良心血管事件发生的影响因素[J]. 心血管康复医学杂志, 2018, 27(6): 633-637.
- [21] 邹芸, 郑梅. 急性心肌梗死患者 PCI 术后再发的相关影响因素分析[J]. 中国卫生统计, 2020, 37(3): 452-455.
- [22] 徐博. 急性心肌梗死介入治疗患者心衰发生的影响因素分析[J]. 当代医学, 2021, 27(31): 93-96.

(收稿日期: 2022-03-10; 修回日期: 2022-06-27; 编辑: 刘灵敏)