

综 述

药物与调节性 T 细胞在异基因造血干细胞移植后急性移植物抗宿主病防治中的协同作用

朱意 张东华

华中科技大学同济医学院附属同济医院血液内科,湖北武汉 430030

摘要 异基因造血干细胞移植是治疗血液系统疾病的有效手段之一,急性移植物抗宿主病(aGVHD)是其严重并发症。激素及传统免疫抑制剂虽能控制 aGVHD,但缺乏特异性、存在感染和高复发风险。近年来,研究发现药物与调节性 T 细胞(Tregs)的协同作用,代表了 aGVHD 防治从“广泛免疫抑制”向“精准免疫调控”的转变。本文综述了药物对 Tregs 的影响及其在 aGVHD 防治中的协同作用,涵盖雷帕霉素、芦可替尼、地西他滨等药物的临床前和/或临床证据,探讨其如何通过调控 Tregs/效应 T 细胞平衡,实现免疫耐受而不减弱抗白血病效应,并展望未来挑战与发展方向。

关键词 急性移植物抗宿主病;调节性 T 细胞;免疫抑制剂;协同作用;异基因造血干细胞移植

中图分类号 R551 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20260315

Synergistic role of drugs and regulatory T cells in the prevention and treatment of acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation ZHU Yi, ZHANG Dong-hua. Department of Hematology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430030, China
Corresponding author: ZHANG Dong-hua, E-mail: dhzhang@tjh.tjmu.edu.cn

Abstract Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is one of the effective approaches for the treatment of hematologic diseases, and acute graft-versus-host disease (aGVHD) is a serious complication thereof. Steroids and traditional immunosuppressive agents can control aGVHD. However, they lack specificity and are associated with increased risks of infection and relapse. In recent years, studies have shown that the synergistic role of pharmacological agents and regulatory T cells (Tregs) represents a shift in the prevention and treatment of aGVHD from "broad immunosuppression" to "precise immune regulation". This article reviews the effects of drugs on Tregs and their synergistic role in the prevention and treatment of aGVHD, covering the preclinical and/or clinical evidence of agents such as rapamycin, ruxolitinib, and decitabine, and discusses how these agents achieve immune tolerance without weakening the graft-versus-leukemia effect by regulating the balance between Tregs and effector T cells, as well as the future challenges and development directions in this field.

Key words Acute graft-versus-host disease; Regulatory T cells; Immunosuppressive agents; Synergistic role; Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)是可治愈多种血液系统疾病的方式之一^[1,2],其疗效依赖于重建并恢复免疫造血以及供体淋巴细胞介导的移植物抗白血病(graft-versus-leukemia, GVL)效应。然而,供体 T 细胞也可能攻击宿主组织,引发急性移植物抗宿主病(acute graft-versus-host disease aGVHD)^[3],成为移植后非复发死亡的主要原因之一^[4,5]。aGVHD 常累及皮肤、肝脏和胃肠道等器官,发生率高达 40%~60%,严重影响患者生存质量与移植结局^[6]。

目前,aGVHD 的一线治疗仍以糖皮质激素为基础,联合钙调神经磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitors, CNIs)等免疫抑制药物^[5,7],但缺乏特异性、存在感染和高复发风险。近年来研究表明,调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs)在维持免疫耐受、抑制 aGVHD 中发挥关键作用^[8]。雷帕霉素^[9]、芦可替尼^[10]等药物不仅直接抑制效应 T 细胞(effector T cell, Teff),还能通过影响 Tregs 的增殖、稳定与功能,重塑免疫平衡。因此,探索药物与 Tregs 的协同作用机制,推动 aGVHD 防治策略从“广泛抑制”向“精准调控”转变,具有重要临床意义。本文旨在阐

述该协同策略的生物学基础、研究进展及未来发展方向。

一、aGVHD 的免疫机制及 Tregs 的作用

(一)aGVHD 的病理生理机制

aGVHD 的本质是供体 T 细胞介导的免疫应答攻击受者正常组织,其发生过程目前主要包括抗原提呈细胞(antigen-presenting cells, APCs)的激活;供体 T 细胞活化、增殖、分化和迁移;靶组织破坏三个阶段^[2, 11],见图 1。

第一阶段,移植前的放化疗或感染等因素导致组织损伤,释放损伤相关分子模式和病原相关分子模式^[11, 12],激活 APCs 并启动炎症反应^[2, 11]。第二阶段,供者 T 细胞通过识别受者主要组织相容性复合体或次要组织相容性抗原,在共刺激信号和炎症因子[如白介素 2(interleukin-2, IL-2)、干扰素因子- γ (interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)]作用下被激活、增殖,并分化为辅助性 T 细胞 1、辅助性 T 细胞 17(T helper 1/17 cell, Th1/Th17)等效应亚群,同时发生代谢重编程以支持其功能^[2, 13]。第三阶段,这些活化的 T 细胞在趋化因子作用下迁移至 aGVHD 靶器官(皮肤、肝脏和胃肠道等),通过 Fas/FasL、穿孔素/颗粒酶等细胞毒性途径直接杀伤组织细胞,并大量释放炎症因子^[12, 14],加之 Tregs 数量减少及功能受损^[13],共同导致组织损伤并推动 aGVHD 进展。

(二)Tregs 在 aGVHD 中的作用

Tregs 是维持机体免疫耐受的关键细胞亚群^[15, 16],其功能依赖核心转录因子 Foxp3 维持免疫抑制^[17],并通过分泌白介素 10、转化生长因子- β 等抗炎因子^[18],表达细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4

共刺激信号^[19, 20],以及竞争性消耗 IL-2 等方式抑制 Teff 活性^[21]。在 aGVHD 状态下,大量炎症因子^[13, 22](如白介素 6、TNF- α)及部分免疫抑制药物^[23](如他克莫司)会抑制 Tregs 的分化与功能,导致免疫失衡,这与 aGVHD 的发生发展密切相关。研究表明,适度增强 Tregs 活性可在不显著削弱 GVL 效应的前提下减轻 aGVHD^[24]。

二、药物与 Tregs 在 aGVHD 防治中的协同作用

(一)雷帕霉素促进 Tregs 稳态并抑制 Teff 活化

雷帕霉素/西罗莫司是一种经典的信号通路抑制剂(mechanistic target of rapamycin, mTOR)^[25]。在 allo-HSCT 后可应用于 aGVHD 的防治^[26],其核心作用机制在于通过抑制 mTORC1,选择性抑制促炎的 Teff 细胞增殖,同时促进调节性 Tregs 的存活与功能维持,进而影响 Tregs 与 Teff 之间的免疫平衡^[9]。Zeiser 等^[27]及 Ehx 等^[28]研究显示,通过小鼠模型证实雷帕霉素在体内可促进 Tregs 的扩增及增强 Foxp3 表达与抑制功能,减少 aGVHD 靶器官的损伤,而保留 GVL 效应。Pidala 等^[29]II 期临床研究及 Cutler 等^[30]III 期临床研究展示了含雷帕霉素的预防方案可减轻早期 II ~ IV 级 aGVHD 发生率,并促进外周 Tregs 的重建。后续的多项临床研究也展现出雷帕霉素通过调节 Tregs 数量在 aGVHD 中的防治作用^[31 ~ 33]。

(二)芦可替尼通过抑制炎症环境重建 Tregs/Teff 平衡

芦可替尼是一种选择性 Janus 激酶 1/2 抑制剂,可阻断多种炎性细胞因子信号,最初用于治疗骨髓纤维化^[34]。在 aGVHD 中,该药不仅直接抑制 Teff 活化及 Th1/Th17 分化,还通过调节 IL-2/STAT5 信

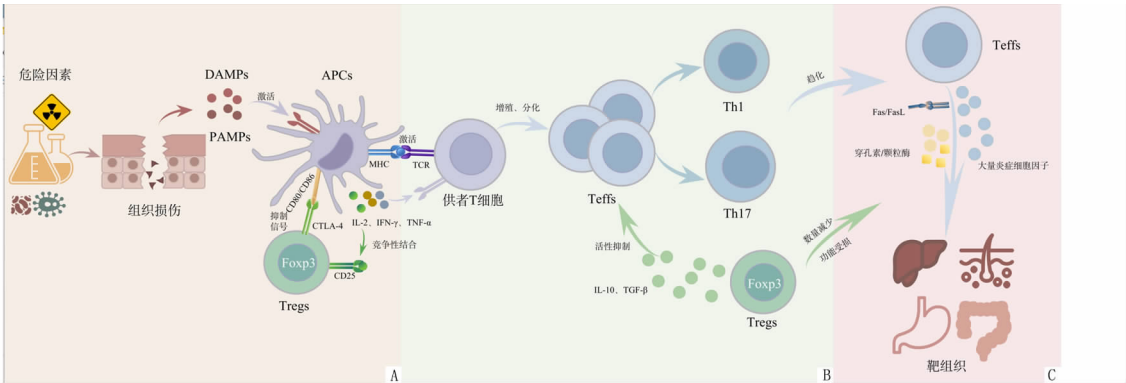


图 1 aGVHD 的病理生理机制(A:阶段 1 抗原提呈细胞的激活;B:阶段 2 供体 T 细胞活化、增殖、分化和迁移;C:阶段 3 靶组织破坏。DAMPs:损伤相关分子模式;PAMPs:病原相关分子模式;APCs:抗原提呈细胞;Tregs:调节性 T 细胞;Teffs:效应 T 细胞;Th1:辅助性 T 细胞 1;Th17:辅助性 T 细胞 17;Fas/ FasL:Fas 受体/Fas 配体)

号通路并减少 Teff 对 IL-2 受体的竞争,促进外周 Foxp3⁺ Treg 数量回升和功能恢复^[10, 35],从而在免疫平衡中发挥双重调节作用。体外实验证实,芦可替尼可在培养体系中提高胸腺来源 Tregs 与常规 T 细胞的比例,且不削弱 Tregs 的抑制功能^[35]。小鼠模型研究证实,芦可替尼处理可有效提高脾脏、肠道等外周组织中的 CD4⁺ Foxp3⁺ Tregs 数量,展现了其促进 Tregs 在体内扩增的作用^[36]。Ⅲ期随机对照研究 REACH2 试验^[5]进一步表明,芦可替尼显著提高类固醇抵抗性 aGVHD 患者的总体缓解率与持续缓解率,已成为类固醇治疗失败后的标准方案。此外,该药在抑制 aGVHD 相关炎症的同时,可在一定程度上保留 GVL 效应^[36],因此在移植免疫重建过程中具有独特优势。

(三) CNIs 的双刃效应:环孢素 A 与他克莫司

CNIs 代表药物包括环孢素 A 和他克莫司,是 allo-HSCT 后预防 aGVHD 的标准一线免疫抑制药物^[37]。它们通过抑制钙调神经磷酸酶活性,阻断活化 T 细胞核因子入核,从而减少 IL-2、IFN- γ 等细胞因子的转录,抑制 Teff 活化,有效降低 aGVHD 的发生率^[2]。然而,CNIs 同时也对 Tregs 产生不利影响。由于 Tregs 的生存与功能依赖 IL-2 信号,CNIs 抑制 IL-2 合成可削弱 Tregs 的增殖与抑制能力,并降低 Foxp3 表达,影响其稳定性与免疫耐受维持^[23]。长期使用 CNIs 可能延缓免疫重建,限制移植后早期 Tregs 恢复,可能削弱 GVL 效应。

(四) DNA 甲基化抑制剂:地西他滨促进 Tregs 稳定性与功能

地西他滨(decitabine, DAC)是一种 DNA 甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)抑制剂,最初用于治疗髓系血液肿瘤,后被发现具有独特的免疫调节功能^[38, 39]。在 allo-HSCT 后,炎症微环境易导致 Tregs 功能不稳定,甚至丧失 Foxp3 表达^[40],削弱其抑制 aGVHD 的能力。地西他滨通过抑制 DNMT,促使 Tregs 关键基因 Foxp3 上游的调节性 T 细胞特异性去甲基化区域维持去甲基化,从而增强 Foxp3 表达稳定性,促进 Tregs 数量与功能的恢复^[41]。Choi 等^[39]动物模型研究显示,低剂量 DAC 能够有效提升 Tregs 水平及其相关抑制因子,显著降低 aGVHD 发生率,同时不削弱 GVL 效应,甚至可能增强抗肿瘤免疫。临床研究进一步证实,移植后早期应用低剂量 DAC 可提高高危白血病患者的移植成功率和减少 aGVHD 的发生率^[42]。

(五) 后置环磷酰胺与抗胸腺细胞球蛋白促进

Tregs 重建

后置环磷酰胺(post-transplant cyclophosphamide, PTCy)^[43]与抗胸腺细胞球蛋白(anti-thymocyte globulin, ATG)^[2]是 allo-HSCT 中用于预防 aGVHD 的两类重要免疫调控药物或用药模式。与传统免疫抑制剂不同,它们并非持续广泛抑制免疫,而是通过选择性清除异体 Teff,促进 Tregs 优势重建,从而主动塑造免疫耐受环境。PTCy 通过选择性调控 T 细胞亚群,但在预防 aGVHD 的同时影响免疫重建与 GVL 效应^[44~46]。Wachsmuth 等^[45]及 Hadjis 等^[46]的动物实验表明,PTCy 可抑制同种异体 Teff,同时保留 Tregs 的抑制功能并促进其后续扩增,从而在预防重度 aGVHD 发挥作用。Zhao 等^[44]临床研究进一步揭示,PTCy 显著改变移植后免疫特征,延缓 T 细胞重建,具体表现为提升活化 Tregs 比例、减少初始 T 细胞,并增强 Teff 表面 PD-1 等抑制性分子表达。伴随这些变化,CD8⁺ T 细胞功能下降,细胞因子产生能力减弱。值得注意的是,颗粒酶 B 和穿孔素表达降低与疾病复发相关,提示 PTCy 在调控 aGVHD 的同时,亦可能影响 GVL。ATG 是一种多克隆抗体,可通过细胞毒作用及诱导凋亡等机制清除 T 细胞^[47]。除此以外,体外实验证实 ATG 可以诱导和扩增 Tregs 的产生^[48],上调 Foxp3 的表达并增强其免疫抑制功能^[49]。Lu 等^[50]动物实验表明,ATG 可增加外周中的 Foxp3⁺ Treg 比例,促进免疫耐受。临床研究同样发现,ATG 用于 allo-HSCT 可降低 aGVHD 的发生率,未降低外周 Tregs 比例,从而改善免疫重建,并未影响 GVL 效应^[51, 52]。然而,不同 ATG 制剂(兔源或马源)及剂量对 Tregs 诱导作用存在差异^[49],需结合个体化移植方案合理应用。

(六) 创新靶点药物:塞利尼索与克拉屈滨

塞利尼索是一种选择性核输出蛋白抑制剂,通过阻断 NF- κ B 等炎症相关转录因子从细胞核输出,在转录层面抑制炎症反应^[53]。现有体外及动物实验表明,塞利尼索不仅可调节 Tregs 功能,还能控制小鼠 aGVHD 并提高生存率^[54],但其具体机制及临床转化价值仍需更多严谨研究予以验证。克拉屈滨是一种嘌呤核苷抗代谢物类似物,主要用于治疗毛细胞白血病^[55],其对淋巴细胞具有特异性作用,可促进淋巴细胞耗竭^[56]。Fissolo 等^[57]一项体外实验证明,克拉屈滨在体外可有效减少 T 细胞数量,但对不同 T 细胞亚型的影响尚未完全明确。基于其免疫调节特性,我们推测克拉屈滨可能通过影响 T

细胞组成,间接促进移植后患者体内 Tregs 的比例上升,从而可能降低 aGVHD 的发生风险。其对 Tregs 的具体作用机制尚待阐明,克拉屈滨被视为一种具有潜力的 aGVHD 免疫干预新方向。

综上,各类药物通过不同机制调控 Tregs,实现 aGVHD 的精准防治。其协同作用机制与证据总结,见附表 1(扫描文前二维码查看详细数据及资料)。

三、总结与展望

药物与 Tregs 的协同作用为 aGVHD 的防治提供了新思路,实现了从传统广泛免疫抑制向精准免疫调控的转变。然而,该领域仍面临诸多挑战,包括如何精准调控 Tregs/Teff 平衡以兼顾 aGVHD 控制与 GVL 效应维持、个体化用药策略的优化、联合治疗的时序与剂量选择等。未来研究应聚焦药物调控 Tregs 的分子机制、亚群功能差异及智能预测模型构建,推动 aGVHD 防治迈向更加精准、安全、有效的个体化时代。

参 考 文 献

1 Lv M, Gorin NC, Huang XJ. A vision for the future of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the next decade [J]. *Sci Bull (Beijing)*, 2022, 67(19): 1921-1924.

2 Zeiser R, Blazar BR. Acute graft-versus-host disease biology prevention and therapy [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(22): 2167-2179.

3 Kadri N, Amu S, Iacobaeus E, et al. Current perspectives on mesenchymal stromal cell therapy for graft versus host disease [J]. *Cell Mol Immunol*, 2023, 20(6): 613-625.

4 Kim S, Ashami K, Lim S, et al. Baricitinib prevents GvHD by increasing Tregs via JAK3 and treats established GvHD by promoting intestinal tissue repair via EGFR [J]. *Leukemia*, 2022, 36(1): 292-295.

5 Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory acute graft-versus-host disease [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(19): 1800-1810.

6 Axt L, Naumann A, Toennies J, et al. Retrospective single center analysis of outcome, risk factors and therapy in steroid refractory graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Bone Marrow Transplantation*, 2019, 54(11): 1805-1814.

7 Jamy O, Zeiser R, Chen YB. Novel developments in the prophylaxis and treatment of acute GVHD [J]. *Blood*, 2023, 142(12): 1037-1046.

8 Robb RJ, Lineburg KE, Kuns RD, et al. Identification and expansion of highly suppressive CD8(+) FoxP3(+) regulatory T cells after experimental allogeneic bone marrow transplantation [J]. *Blood*, 2012, 119(24): 5898-5908.

9 Li X, Li Y, Yu Q, et al. mTOR signaling regulates the development and therapeutic efficacy of PMN-MDSCs in acute GVHD [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 741911.

10 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 USA*, 2018, 115(7): 1582-1587.

11 Toubai T, Magenau J. Immunopathology and biology-based treatment of steroid-refractory graft-versus-host disease [J]. *Blood*, 2020, 136

(4): 429-440.

12 Hill GR, Betts BC, Tkachev V, et al. Current concepts and advances in graft-versus-host disease immunology [J]. *Annu Rev Immunol*, 2021, 39: 19-49.

13 Jiang H, Fu D, Bidgoli A, et al. T Cell subsets in graft versus host disease and graft versus tumor [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 761448.

14 Socie G, Michonneau D. Milestones in acute GVHD pathophysiology [J]. *Front in Immunol*, 2022, 13: 1079708.

15 Vignali DA, Collison LW, Workman CJ. How regulatory T cells work [J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(7): 523-532.

16 Sakaguchi S, Mikami N, Wing JB, et al. Regulatory T cells and human disease [J]. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38: 541-566.

17 Ohkura N, Sakaguchi S. Transcriptional and epigenetic basis of Treg cell development and function: its genetic anomalies or variations in autoimmune diseases [J]. *Cell Res*, 2020, 30(6): 465-474.

18 Zahid MF, Lazarus HM, Ringden O, et al. Can we prevent or treat graft-versus-host disease with cellular-therapy? [J]. *Blood Rev*, 2020, 43: 100669.

19 Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 252-264.

20 Tang Z, Veillette A. Inhibitory immune checkpoints in cancer immunotherapy [J]. *Sci Immunol*, 2025, 10(111): eadv6870.

21 Hofer T, Krichevsky O, Altan-Bonnet G. Competition for IL-2 between regulatory and effector T cells to chisel immune responses [J]. *Front Immunol*, 2012, 3: 268.

22 Chen X, Das R, Komorowski R, et al. Blockade of interleukin-6 signaling augments regulatory T-cell reconstitution and attenuates the severity of graft-versus-host disease [J]. *Blood*, 2009, 114(4): 891-900.

23 Whitehouse G, Gray E, Mastoridis S, et al. IL-2 therapy restores regulatory T-cell dysfunction induced by calcineurin inhibitors [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(27): 7083-7088.

24 Edinger M, Hoffmann P, Ermann J, et al. CD4+ CD25+ regulatory T cells preserve graft-versus-tumor activity while inhibiting graft-versus-host disease after bone marrow transplantation [J]. *Nat Med*, 2003, 9(9): 1144-1150.

25 Lin Y, Wang B, Shan W, et al. mTOR inhibitor rapamycin induce polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells mobilization and function in protecting against acute graft-versus-host disease after bone marrow transplantation [J]. *Clin Immunol*, 2018, 187: 122-131.

26 Chen X, Sun H, Cassady K, et al. The addition of sirolimus to GVHD prophylaxis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A meta-analysis of efficacy and safety [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 683263.

27 Zeiser R, Leveson-Gower DB, Zambricki EA, et al. Differential impact of mammalian target of rapamycin inhibition on CD4+ CD25+ Foxp3+ regulatory T cells compared with conventional CD4+ T cells [J]. *Blood*, 2008, 111(1): 453-462.

28 Ehx G, Ritacco C, Hannon M, et al. Comprehensive analysis of the immunomodulatory effects of rapamycin on human T cells in graft-versus-host disease prophylaxis [J]. *Am J Transplant*, 2021, 21(8): 2662-2674.

29 Pidal J, Kim J, Jim H, et al. A randomized phase II study to evaluate tacrolimus in combination with sirolimus or methotrexate after allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Haematologica*, 2012, 97(12): 1882-1889.

30 Cutler C, Logan B, Nakamura R, et al. Tacrolimus/sirolimus vs tacrolimus/methotrexate as GVHD prophylaxis after matched, related donor allogeneic HCT [J]. *Blood*, 2014, 124(8): 1372-1377.

- 31 Bejanyan N, Pidala JA, Wang X, et al. A phase 2 trial of GVHD prophylaxis with PTCy sirolimus and MMF after peripheral blood haploidentical transplantation[J]. *Blood Adv*,2021,5(5): 1154-1163.
- 32 Sandmaier BM, Kornblit B, Storer BE, et al. Effectiveness of addition of sirolimus to standard cyclosporine plus mycophenolate mofetil-based graft-versus-host disease prophylaxis for patients after unrelated non-myeloablative haemopoietic stem cell transplantation; a multicentre, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Haematol*,2019,6(8): e409-e418.
- 33 MacMillan ML, Hippen KL, McKenna DH, et al. First-in-human phase 1 trial of induced regulatory T cells for graft-versus-host disease prophylaxis in HLA-matched siblings [J]. *Blood Adv*,2021,5(5): 1425-1436.
- 34 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(9): 787-798.
- 35 Rodriguez-Gil A, Escamilla-Gomez V, Nufer M, et al. Combined treatment of graft versus host disease using donor regulatory T cells and ruxolitinib [J]. *Sci Rep*,2022,12(1): 8348.
- 36 Spoerl S, Mathew NR, Bscheider M, et al. Activity of therapeutic JAK 1/2 blockade in graft-versus-host disease [J]. *Blood*,2014,123(24): 3832-3842.
- 37 Nagler A, Labopin M, Swoboda R, et al. Post-transplant cyclophosphamide, calcineurin inhibitor, and mycophenolate mofetil compared to anti-thymocyte globulin, calcineurin inhibitor, and methotrexate combinations as graft-versus-host disease prophylaxis post allogeneic stem cell transplantation from sibling and unrelated donors in patients with acute myeloid leukemia; a study on behalf of the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*,2024,59(7): 1012-1021.
- 38 Stomper J, Rotondo JC, Greve G, et al. Hypomethylating agents (HMA) for the treatment of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes: mechanisms of resistance and novel HMA-based therapies[J]. *Leukemia*,2021,35(7): 1873-1889.
- 39 Choi J, Ritchey J, Prior JL, et al. In vivo administration of hypomethylating agents mitigate graft-versus-host disease without sacrificing graft-versus-leukemia[J]. *Blood*,2010,116(1): 129-139.
- 40 Floess S, Freyer J, Siewert C, et al. Epigenetic control of the foxp3 locus in regulatory T cells [J]. *PLoS Biol*,2007,5(2): e38.
- 41 Kehrmann J, Tatura R, Zeschnigk M, et al. Impact of 5-aza-2'-deoxycytidine and epigallocatechin-3-gallate for induction of human regulatory T cells [J]. *Immunology*,2014,142(3): 384-395.
- 42 Pusic I, Choi J, Fiala MA, et al. Maintenance therapy with decitabine after allogeneic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*,2015,21(10): 1761-1769.
- 43 Ganguly S, Ross DB, Panoskaltis-Mortari A, et al. Donor CD4⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells are necessary for posttransplantation cyclophosphamide-mediated protection against GVHD in mice [J]. *Blood*,2014,124(13): 2131-2141.
- 44 Zhao C, Bartock M, Jia B, et al. Post-transplant cyclophosphamide alters immune signatures and leads to impaired T cell reconstitution in allogeneic hematopoietic stem cell transplant [J]. *J Hematol Oncol*,2022,15(1): 64.
- 45 Wachsmuth LP, Patterson MT, Eckhaus MA, et al. Post-transplantation cyclophosphamide prevents graft-versus-host disease by inducing alloreactive T cell dysfunction and suppression [J]. *J Clin Invest*,2019,129(6): 2357-2373.
- 46 Hadjis AD, Nunes NS, Khan SM, et al. Post-transplantation cyclophosphamide uniquely restrains alloreactive CD4⁺ T-cell proliferation and differentiation after murine MHC-Haploidentical hematopoietic cell transplantation [J]. *Front Immunol*,2022,13: 796349.
- 47 Kroger N, Solano C, Wolschke C, et al. Antilymphocyte globulin for prevention of chronic graft-versus-host disease [J]. *N Engl J Med*,2016,374(1): 43-53.
- 48 Shimony O, Nagler A, Gellman YN, et al. Anti-T lymphocyte globulin (ATG) induces generation of regulatory T cells, at least part of them express activated CD44 [J]. *J Clin Immunol*,2012,32(1): 173-188.
- 49 Feng X, Kajigaya S, Solomou EE, et al. Rabbit ATG but not horse ATG promotes expansion of functional CD4⁺ CD25^{high} FOXP3⁺ regulatory T cells in vitro [J]. *Blood*,2008,111(7): 3675-3683.
- 50 Lu Y, Suzuki J, Guilloli M, et al. Induction of self-antigen-specific Foxp3⁺ regulatory T cells in the periphery by lymphodepletion treatment with anti-mouse thymocyte globulin in mice [J]. *Immunology*,2011,134(1): 50-59.
- 51 朱志刚, 李庆山, 许昕, 等. 非清髓性造血干细胞移植治疗血液病预处理中 ATG/ALG 的应用及作用 [J]. *内科急危重症杂志*,2008,14(2): 74-77.
- 52 Servais S, Menten-Dedoyart C, Beguin Y, et al. Impact of pre-transplant anti-T cell globulin (ATG) on immune recovery after myeloablative allogeneic peripheral blood stem cell transplantation [J]. *PLoS One*,2015,10(6): e0130026.
- 53 Kashyap T, Argueta C, Aboukameel A, et al. Selinexor a selective inhibitor of nuclear export (SINE) compound acts through NF-kappaB deactivation and combines with proteasome inhibitors to synergistically induce tumor cell death [J]. *Oncotarget*,2016,7(48): 78883-78895.
- 54 Xiwen Tong, Xiaojian Zhu, Bin Xu, et al. Selinexor modulates T cell function and alleviates GVHD while inhibiting AML cell proliferation [J]. *HemaSphere*,2025,9(Suppl 1): 252-254.
- 55 Chihara D, Arons E, Stetler-Stevenson M, et al. Randomized phase II study of first-line cladribine with concurrent or delayed rituximab in patients with hairy cell leukemia [J]. *J Clin Oncol*,2020,38(14): 1527-1538.
- 56 Sigal DS, Miller HJ, Schram ED, et al. Beyond hairy cell; the activity of cladribine in other hematologic malignancies [J]. *Blood*,2010,116(16): 2884-2896.
- 57 Fissolo N, Calvo-Barreiro L, Eixarch H, et al. Immunomodulatory effects associated with cladribine treatment [J]. *Cells*,2021,10(12): 3488.

(2025-11-04 收稿 2026-01-29 修回)

附表 1 药物与 Tregs 在 aGVHD 防治中的协同作用

药物类别	药物名称	作用机制 (与 Tregs 相关)	临床应用 (aGVHD 相关)	主要证据
mTOR 抑制剂	雷帕霉素 (西罗莫司) ^[9, 25-33]	①抑制 mTORC1，选择性抑制 Teff 增殖 ②促进 Treg 存活、扩增与 Foxp3 表达，维持其抑制功能	allo-HSCT 后 aGVHD 治疗三线或挽救药物	动物模型 II/III 期临床研究
JAK1/2 抑制剂	芦可替尼 ^[5, 10, 34-36]	①制 JAK-STAT 通路，阻断炎症信号 ②减少 Teff 对 IL-2 受体的竞争，促进 Foxp3 ⁺ Treg 数量回升与功能恢复	类固醇难治性 aGVHD 的一线药物	体外实验 动物模型 III 期临床研究
钙调磷酸酶抑制剂	他克莫司 /环孢素 A ^[2, 23, 37]	①抑制 Teff 活化 ②抑制 IL-2 产生 ③抑制 Treg 增殖和功能	allo-HSCT 后 aGVHD 预防一线药物	体外实验 动物模型
DNA 甲基化抑制剂	地西他滨 ^[38-42]	①抑制 DNA 甲基转移酶 ②维持 Foxp3 基因座去甲基化，增强 Foxp3 表达稳定，促进 Treg 数量及功能恢复	探索应用于 aGVHD 防治	病例系列研究
其他免疫调节剂	后置环磷酸胺 ^[43-46]	①选择性清除同种异体反应性 Teff ②保留 Tregs，并促进后续的扩增与抑制功能	广泛用于 allo-HSCT 后 aGVHD 预防	动物实验 回顾性队列研究
创新靶点药物	抗胸腺细胞球蛋白 ^[47-52]	①细胞毒作用及诱导凋亡等机制清除 T 细胞 ②诱导和扩增 Treg, 上调 Foxp3 表达并增强其抑制功能		体外实验 动物实验 病例系列研究 回顾性队列研究
	塞利尼索 ^[53, 54]	①抑制核输出蛋白，阻断 NF-κB 等炎症通路 ②可能间接调节 Treg 功能	尚处于 aGVHD 治疗的早期探索阶段	动物实验
	克拉屈滨 ^[55-57]	促进淋巴细胞耗竭, 可能通过改变 T 细胞亚群比例间接影响 Treg	aGVHD 防治中为潜力方向，缺乏针对性临床研究	体外实验

注：Treg/Tregs：调节性 T 细胞；aGVHD：急性移植物抗宿主病；allo-HSCT：异基因造血干细胞移植；Teff：效应 T 细胞