DOI:10.16016/j.1000-5404.201906230

# 芦可替尼对慢性移植物抗宿主病患者的疗效及安全性研究

黄小丽[1],刘 林[2],袁忠涛[2],罗 乐[2],黎诗琦[2],王三斌[2] 364000 福建 龙岩,福建医科大学附属龙岩市第一医院血液风湿科[1];650500 昆明,解放军联勤保障部队第 920 医院血液科[2]

[摘要] **目的** 观察芦可替尼治疗慢性移植物抗宿主病(chronic graft versus host disease,cGVHD)的临床效果,并探讨其安全性。**方法** 收集 2017 年 7 月 1 日至 2019 年 2 月 1 日解放军联勤保障部队第 920 医院 42 例 cGVHD 患者的临床资料,芦可替尼治疗方案分为两种:①当 cGVHD 患者受累器官为皮肤、口腔、眼睛、关节、生殖道时,在原有免疫抑制剂治疗基础上加用芦可替尼 5 mg/d(当患者体质量≤25 kg 或当芦可替尼与强效 CYP3A4 抑制剂或者氟康唑合并给药时总剂量减半);②当 cGVHD 患者受累器官为肺部、肝脏、胃肠道等,予芦可替尼 5 mg/d+甲泼尼龙 1 mg·kg$^{-1}$·d$^{-1}$ 治疗。分别于 cGVHD 患者使用芦可替尼治疗后 1、3 个月评估患者疗效。同时每周检测患者外周血象、凝血功能、人巨细胞病毒拷贝数及胸部 CT。**结果** 42 例 cGVHD 患者使用芦可替尼治疗后 1、3 个月总体反应疗效评估 ORR 分别为 85.7%(36/42)、95.2%(40/42)。治疗过程中有 6 例患者出现肺部感染;有 4 例患者出现出血事件;有 12 例患者出现人巨细胞病毒感染或病毒拷贝数持续上升;有 8 例患者出现明显骨髓抑制,均为Ⅰ~Ⅱ级。中位随访时间为 4(1~19)个月,无患者失访,随访期间有 4 例(9.5%,4/42)患者死亡,其死亡原因包括白血病复发、肺部感染及 cGVHD 病情控制不佳。**结论** 芦可替尼治疗慢性移植物抗宿主病效果显著,不良反应低,可预防、可耐受。

[关键词] 慢性移植物抗宿主病;芦可替尼;临床疗效;安全性
[中图法分类号] R392.1; R617; R977.3 [文献标志码] A

# Clinical efficacy and safety of ruxolitinib in treatment of chronic graft versus host disease

HUANG Xiaoli[1], LIU Lin[2], YUAN Zhongtao[2], LUO Le[2], LI Shiqi[2], WANG Sanbin[2] [1]Department of Hematology and Rheumatology, Longyan First Hospital, Fujian Medical University, Longyan, Fujian Province, 364000; [2]Department of Hematology, No. 902 Hospital of Joint Logistics Support Force, Kunming, Yunnan Province, 650500, China

[**Abstract**] **Objective** To study the clinical efficacy and safety of ruxolitinib in the treatment of chronic graft versus host disease (cGVHD). **Methods** We collected the clinical data of 42 cGVHD patients after receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from July 1, 2016 to February 1, 2019 in our hospital. There were 2 specific treatment regimens. For the patients diagnosed with the skin, mouth, eyes, joints or genital tract involvement, 5 mg/d ruxolitinib was given (when the patient weighs less than 25 kg, or ruxolitinib is administered in combination with a potent CYP3A4 inhibitor or fluconazole, the total dose is halved) on the basis of the original immunosuppressant therapy. For those diagnosed with lung, liver or gastrointestinal tract involvement, 5 mg/d ruxolitinib and 1 mg/(kg·d) methylprednisolone were given on the basis of the original immunosuppressant therapy. The clinical efficacy was evaluated in 1 and 3 month after treatment. Peripheral blood test, coagulation function, copy number of human cytomegalovirus and chest CT scanning were performed every week. **Results** Among the 42 cGVHD patients, overall response rates (ORR) were 85.7% (36/42) and 95.2% (40/42) at 1 month and 3 months after treatment, respectively. In the process of this study, 6 patients developed pulmonary infection, and 4 patients experienced bleeding

[通信作者] 王三斌,E-mail:1204800896@qq.com

events. There were 12 patients having human cytomegalovirus and epstein-barr virus infection or the virus copy number being continued to rise. Bone marrow suppression at grade of Ⅰ~Ⅱ presented in 8 patients. During the follow-up period of 4 (1~19) months, no one patient was lost, and 4 patients (9.5%, 4/42) died, due to leukemia recurrence, pulmonary infection and poor control of cGVHD. **Conclusion** Ruxolitinib has significant efficacy in the treatment of cGVHD, with low adverse reactions and preventable and tolerable effects.

[**Key words**] chronic graft versus host disease; ruxolitinib; clinical efficacy; safety

Corresponding author: WANG Sanbin, E-mail: 1204800896@qq.com

慢性移植物抗宿主病(chronic graft versus host disease,cGVHD)是异基因造血干细胞移植后晚期移植相关死亡的重要原因之一,严重影响患者的长期生存质量及预后,其发生率为35%~50%[1]。临床上cGVHD的一线标准治疗方案是给予皮质类固醇激素或者联合其他钙调神经磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitor,CNI),但大量研究表明皮质类固醇激素治疗对40%~50%的患者效果欠佳,同时影响移植物抗白血病效应(graft-versus leukemia,GVL)[2],且长期、大剂量使用皮质类固醇激素可导致感染风险增加、股骨头坏死、内分泌紊乱等相关不良反应。目前对于皮质类固醇激素耐药性cGVHD或皮质类固醇激素不耐受患者,应给予二线治疗,但现阶段尚无标准的二线治疗方案。2015年NIH就关于cGVHD初始治疗进行了全面讨论,MARTIN等[3]报道指出:≥20%的cGVHD患者经皮质类固醇激素初始治疗后可以获得持续的部分缓解(partial response, PR)和完全缓解(complete response,CR),初始治疗后没有附加系统性治疗存活时间仅为1年,表明难治性cGVHD是十分常见的;2017年,依鲁替尼(ibrutinib)被批准用于皮质类固醇激素耐药性cGVHD[4],其他新型药物目前正在进行临床对照研究,以期探讨新的治疗路径和靶向药物开发[5-6]。其中芦可替尼是近年来治疗cGVHD的研究热点之一。目前许多研究者推测芦可替尼对GVHD治疗有效的同时保留GVL效应[7-9],但国内关于芦可替尼治疗GVHD的研究报道少见。因此,本研究观察芦可替尼治疗cGVHD的效果,以期改善造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)后患者生活质量,提高移植长期生存率,降低疾病复发率。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

收集2017年7月1日至2019年2月1日解放军联勤保障部队第920医院42例cGVHD患者的临床资料。纳入标准:①患者完善血细胞分析、骨髓细胞形态学检查、白血病流式免疫分型、分子生物学检测、细胞遗传学检测、骨髓活检、基因检测等相关监测,原发疾病诊断符合《血液病诊断及疗效标准》的诊断标准;②患者行异基因HSCT后成功造血重建;③异基因HSCT后存活时间大于100 d;④cGVHD诊断符合2014年NIH提出的专家共识[10]。排除标准:①造血重建失败患者;②依从性差者。

### 1.2 芦可替尼治疗cGVHD的方法

根据2014年NIH专家共识诊断标准及严重程度分类,结合国外相关报道,目前芦可替尼治疗方案分为两种:①当cGVHD患者受累器官为皮肤、口腔、眼睛、关节、生殖道时,在原有免疫抑制剂治疗基础上加用芦可替尼5 mg/d(当患者体质量≤25 kg或当芦可替尼与强效CYP3A4抑制剂或者氟康唑合并给药时总剂量减半),1个月后评估疗效,若无好转,加量至5 mg bid,每日总量不超过20 mg,最终疗效评估达CR或最佳疗效再持续1个月后开始减量,6~12个月内减停完毕;②当cGVHD患者受累器官为肺部、肝脏、胃肠道等,在原有免疫抑制剂基础上予芦可替尼5 mg/d+甲泼尼龙1 mg·kg$^{-1}$·d$^{-1}$治疗,1个月后评估疗效,若无好转,芦可替尼加量至5 mg bid,每日总量不超过20 mg,疗效评估达CR或最佳疗效开始缓慢减停甲泼尼龙(每周减总量的1/8),激素减停后芦可替尼开始减量,6~12个月内芦可替尼减停完毕。分别于cGVHD患者使用芦可替尼后1、3个月评估患者疗效。同时每周检测患者外周血象、凝血功能、人巨细胞病毒拷贝数及胸部CT。

### 1.3 cGVHD疗效评估

1.3.1 总体反应(overall response,OR) 根据2014年NIH专家共识疗效评估标准,主要通过对皮肤、口腔、肺部、消化道、食道、肝脏、眼睛和关节/筋膜等部位总体治疗反应进行评估,因为生殖道和其他临床表现缺乏有效的评估措施而未作为标准纳入总体评估中。总体反应包括CR、PR、无效(包含无变化、混合反应、进展)、无反应。①CR:达到所有cGVHD症状和体征全部消退。②PR:cGVHD受累器官与组织中至少一个器官和组织治疗有改善,无器官和组织出现进展。③无效:包含进展、混合反应、无变化,各个器官严格根据NIH标准评分,与治疗前症状评分相比治疗后评分增加1分或

1分以上者为进展;cGVHD受累器官与组织至少有1个获得CR或PR,同时伴有另1个受累器官和组织发生进展为混合反应。④无反应:除上述CR、PR、进展、混合反应以外的情况,一般用来评估无应答者。

1.3.2 各器官、组织疗效评估 包括CR、PR、进展、无反应。①CR:cGVHD所有受累器官、组织症状及体征根据NIH评分系统其评分为0分;肝功能指标中AKP、ALT、TB均恢复至正常;肺功能检查$FEV_1$%恢复正常。②PR:各个受累器官、组织症状及体征评分减少1分或以上者;肝功能指标中AKP、ALT、TB降低至少50%;肺功能检查$FEV_1$%绝对值升高10%。③进展:除了0~1分,各个受累器官症状评分增加1分或以上者;肝功能指标中AKP、ALT、TB升高≥2倍正常上限值;肺功能检查$FEV_1$%绝对值降低10%。④无反应:各个受累器官、组织评分无变化。

1.3.4 疗效评估指标 总体有效率(overall response rate,ORR):治疗反应达CR+PR患者/总评估人数。总体生存期(overall survival,OS):从HSCT开始至因任何原因引起死亡的时间。

### 1.4 统计学分析

采用SPSS 22.0统计软件进行分析,数据先进行正态齐性检验及方差齐性检验,服从正态分布而且方差齐的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,偏态分布的计量资料以中位数表示,计数资料以例(%)表示。

## 2 结果

### 2.1 患者一般资料及疾病分类

共纳入42例cGVHD患者,其中男性19例,女性23例,年龄3~55岁,中位年龄23岁。其余临床资料见表1。供者单个核细胞(mononuclear cells,MNC)为11.48(5.6~28.5)$\times10^8$/kg。

**表1 42例cGVHD患者基本临床资料**

| 临床资料 | 例(%) |
|---|---|
| 原发疾病类型 | |
| AML | 14(33.3) |
| ALL | 9(21.4) |
| MDS | 5(11.9) |
| AA | 6(14.3) |
| HPS | 1(2.4) |
| CML | 2(4.8) |
| MAL | 2(4.8) |
| 地中海贫血 | 3(7.1) |
| 移植类型 | |
| 非血缘移植 | 0(0.0) |
| 血缘全相合移植 | 13(30.9) |
| 血缘半相合移植 | 29(69.1) |

AML:急性髓系白血病;ALL:急性淋巴细胞性白血病;MDS:骨髓增生异常综合征;AA:再生障碍性贫血;HPS:噬血细胞综合征;CML:慢性粒细胞白血病;MAL:急性混合型白血病;aGVHD:急性移植物抗宿主病

### 2.2 疗效分析

42例cGVHD患者芦可替尼治疗后效果见表2、3。芦可替尼治疗1个月后37例皮肤cGVHD患者中有6例患者为CR,25例患者为PR,其中最低起效时间为1周;12例口腔cGVHD患者中3例患者为CR,7例患者为PR;4例眼睛cGVHD患者中1例为CR,3例为PR;5例胃肠道cGVHD患者中2例为CR,2例为PR;4例肝脏cGVHD患者均获得CR;6例肺部cGVHD患者中1例患者对芦可替尼治疗无效,疾病进展,死于闭塞性细支气管炎综合征,余5例患者对芦可替尼治疗均有反应,其中4例为CR,最短起效时间为3 d。总体评估cGVHD患者经芦可替尼治疗后1、3个月ORR分别为85.7%(36/42)、95.2%(40/42)。

**表2 cGVHD患者使用芦可替尼后1个月各受累器官疗效评估**

| 受累部位 | CR | PR | 进展 | 无反应 | CR率 | ORR |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 皮肤 | 6 | 25 | 0 | 6 | 16.2% | 73.8% |
| 肝脏 | 4 | 0 | 0 | 0 | 100.0% | 100.0% |
| 肺部 | 4 | 1 | 1 | 0 | 70.0% | 90.0% |
| 口腔 | 3 | 7 | 0 | 2 | 25.0% | 83.3% |
| 眼睛 | 1 | 3 | 0 | 0 | 33.3% | 91.7% |
| 胃肠道 | 2 | 2 | 0 | 1 | 40.0% | 80.0% |
| 关节和筋膜 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.0% | 0.0% |

**表3 cGVHD患者使用芦可替尼后3个月各受累器官疗效评估**

| 受累部位 | CR | PR | 进展 | 无反应 | CR率 | ORR |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 皮肤 | 29 | 8 | 0 | 0 | 78.4% | 100.0% |
| 肝脏 | 4 | 0 | 0 | 0 | 100.0% | 100.0% |
| 肺部 | 5 | 0 | 1 | 0 | 90.0% | 90.0% |
| 口腔 | 9 | 3 | 0 | 0 | 75.0% | 100.0% |
| 眼睛 | 3 | 1 | 0 | 0 | 75.0% | 100.0% |
| 胃肠道 | 4 | 0 | 1 | 0 | 80.0% | 80.0% |
| 关节和筋膜 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0.0% | 100.0% |

### 2.3 芦可替尼治疗后各器官、组织起效剂量及时间

芦可替尼治疗后皮肤、口腔、眼睛、肺部、肝脏、胃肠道的最低起效剂量为5 mg/d,关节及筋膜最低起效剂量为10 mg/kg。最短起效时间为肺部及肝脏,在3~4 d内即可起效,见表4。

**表 4 芦可替尼治疗后各器官、组织最低起效剂量及时间**

| 部位 | 最低起效剂量 | 最短起效时间 |
|---|---|---|
| 皮肤 | 5 mg qd | 1 周 |
| 肝脏 | 5 mg qd | 3 d |
| 口腔 | 5 mg qd | 2 周 |
| 眼睛 | 5 mg qd | 2 周 |
| 胃肠道 | 10 mg qd | 1 周 |
| 肺部 | 5 mg qd | 4 d |
| 关节和筋膜 | 10 mg qd | 2 个月 |

### 2.4 药物不良反应

在使用芦可替尼治疗 cGVHD 过程中,有 6 例患者出现肺部感染,其中有 5 例患者通过抗感染治疗后肺部症状持续好转,仅有 1 例患者对治疗反应不佳,最终肺部感染进展死亡;有 4 例患者出现出血事件,予生长抑素、凝血酶粉、芦可替尼适当减量等处理后出血停止,未出现因出血事件死亡;有 12 例患者出现人巨细胞病毒感染,给予加用更昔洛韦或阿昔洛韦抗病毒治疗后转为阴性;有 8 例患者出现明显骨髓抑制,均为Ⅰ~Ⅱ级,血象下降,其中血小板下降最为明显,但 8 例患者的中性粒细胞均能自发≥$1\times10^9$/L、血小板均能自发≥$20\times10^9$/L,血红蛋白均能自发≥60 g/L,未予特殊处理。

### 2.5 疾病复发及生存分析

所有患者随访 1~19 个月,中位随访时间为 4 个月。随访期间,有 4 例(9.5%)患者死亡,其死亡原因包括白血病复发、肺部感染及 cGVHD 控制不佳。其中,1 例 ALL 患者于随访第 5 个月出现白血病复发,第 7 个月死于原发疾病进展死亡,其疾病复发率仅 3.7%(1/27);1 例患者于随访第 5 个月出现重度肺部感染,先后经美罗培南+替考拉宁+伏立康唑+米卡芬净+更昔洛韦等联合抗感染治疗,但效果不佳,最终死于重度肺部感染;1 例患者于随访第 7 个月出现肺部 cGVHD(闭塞性细支气管炎综合征),疗效不佳,最终因肺部 cGVHD 症状进展死亡;1 例患者于随访第 11 个月出现皮肤、口腔合并胃肠道 cGVHD,予芦可替尼治疗效果欠佳,最终因肠道 cGVHD 进展死亡。

## 3 讨论

芦可替尼是一种选择性 JAK1/2 激酶抑制剂,目前 FDA 已经批准可用于预防和治疗 GVHD[11]。研究发现其主要是通过以下路径发挥作用:①对调节性 T 细胞的调控作用,增加 Foxp3 Treg[8,12-13]。②调节细胞因子及其相关分子的表达和释放[8,14]。③减少趋化因子及趋化因子受体表达[15-19]。④树突状细胞(dendritic cells, DCs):推测芦可替尼可能通过抑制 JAK2,影响 DCs 抗原提呈功能,从而抑制 T 细胞活化,减少 GVHD 的发生[15,20]。⑤不影响效应性 T 细胞的扩增能力及同种异体反应,保留 GVL 效应。基于大量的基础研究结果,目前已有许多临床工作者开始尝试使用芦可替尼治疗皮质类固醇激素耐药 GVHD。ZEISER 等[21]选取 54 例急性移植物抗宿主病(aGVHD)患者,41 例 cGVHD 患者,同时给予芦可替尼治疗,剂量范围为 5~10 mg bid,当与强效 CYP3A4 抑制剂或者氟康唑合并给药时总剂量减半,结果总有效率分别为 81.5%(44/54)、85.4%(35/41),其中出现血细胞减少及 CMV 感染发生率分别为 SR-aGVHD(30/54,55.6% 和 18/54,33.3%),SR-cGVHD(7/41,17.1%和 6/41,14.6%)。MORI 等[22]选取 4 例异基因造血干细胞移植术后 GVHD 患者(其中 3 例为 cGVHD,1 例为 aGVHD)给予芦可替尼治疗,结果发现低剂量(5 mg/d)是安全有效的,其中 2 例给予 10 mg/d 患者中有 1 例患者出现了严重的血细胞减少。1 例患者因快速停用芦可替尼后出现了戒断综合征,GVHD 复发,快速死亡,其余 3 例患者均取得缓解,其起效时间最短为 1 周,最长为 28 周。本研究中患者最短起效时间为 1 例肝脏 cGVHD 患者,使用芦可替尼治疗 3 d 后肝脏症状即得到改善,皮肤 cGVHD 患者最短起效时间为 1 周。本研究随访期间已有 15 例患者完全停药,有 10 例患者维持 2.5 mg/d 低剂量水平。说明芦可替尼治疗 cGVHD 起效快,且缓慢减量或维持低剂量芦可替尼对抑制 GVHD 恶化十分重要。为了防止出现戒断症状及保证最佳疗效,需要制定一个安全、详细的药物减停方案。

本研究患者均接受芦可替尼治疗,治疗 1、3 个月后 ORR 分别为:85.7%(36/42)、95.2%(40/42)。ZEISER 等[21]选取来自 19 个研究中心的 41 例皮质类固醇激素耐药性 cGVHD 患者,在原有免疫抑制剂基础上给予芦可替尼 5~10 mg bid 治疗,预估总有效率 85.4%(35/41),与本研究总体有效率相当,说明芦可替尼治疗 cGVHD 效果显著。

造血干细胞移植后复发死亡是移植后死亡最主要

的病因,本研究仅有 1 例 ALL 患者出现原发性疾病复发,复发率仅为 3.7%(1/27),说明芦可替尼在治疗 GVHD 的同时,没有影响 GVL 效应,降低了移植后患者疾病复发率,为临床上有效平衡疾病复发和 GVHD 之间的关系提供重要的思路。

芦可替尼主要不良反应包括骨髓抑制、病毒感染、出血、戒断综合征等。本研究仅有 1 例胃肠道 cGVHD 患者因芦可替尼减停过快,导致病情反复,伴有发热症状,考虑戒断综合征,及时予芦可替尼恢复原剂量,待病情完全缓解后再进行缓慢减停药物,最终安全停药。总的来说,芦可替尼治疗过程中严重的药物相关不良反应少,大部分不良反应经及时对症处理及酌情药物减量后均可控制,患者均未因药物毒副作用不可耐受而停药,说明芦可替尼治疗耐受性可,不良反应少,安全有效。

近年来随着对 cGVHD 发病机制研究的深入及分子信号通路靶向药物的开发,cGVHD 的治疗理念也在不断优化。芦可替尼是一种选择性 JAK 激酶抑制剂,对 cGVHD 疗效显著,且不影响 GVL 效应,成为近年来 cGVHD 治疗的研究热点。本研究仅有 2 例患者因 cGVHD 病情控制不佳,最终进展死亡外,其余 40 例患者均对芦可替尼有反应;1 例患者因疾病复发死亡,复发率仅为 3.7%;并没有患者因药物相关不良反应不可耐受而停药,进一步证实芦可替尼的有效性及安全性。因本研究为单中心单臂研究,样本量相对较少,研究存在较大局限性,下一步应开展多中心前瞻性随机对照临床研究,扩大样本量,监测长期临床指标,以便进一步验证该方案的疗效及其相关不良反应。

**参考文献:**


[1] PAVLETIC S Z, MARTIN P, LEE S J, *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. response criteria working group report[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2006, 12(3): 252-266. DOI:10.1016/j.bbmt.2006.01.008.

[2] ASSOUAN D, LEBON D, CHARBONNIER A, *et al*. Ruxolitinib as a promising treatment for corticosteroid-refractory graft-versus -host disease[J]. Br J Haematol, 2018, 181(5): 687-689. DOI:10.1111/bjh.14679.

[3] MARTIN P J, STORER B E, INAMOTO Y, *et al*. An endpoint associated with clinical benefit after initial treatment of chronic graft-versus-host disease[J]. Blood, 2017, 130(3): 360-367. DOI:10.1182/blood-2017-03-775767.

[4] JAGLOWSKI S M, BLAZAR B R. How ibrutinib, a B-cell malignancy drug, became an FDA-approved second-line therapy for steroid-resistant chronic GVHD[J]. Blood Adv, 2018, 2(15): 2012-2019. DOI:10.1182/bloodadvances.2018013060.

[5] ZEISER R, BLAZAR B R. Pathophysiology of chronic graft-versus-host disease and therapeutic targets[J]. N Engl J Med, 2017, 377(26): 2565-2579. DOI:10.1056/nejmra1703472.

[6] IM A, HAKIM F T, PAVLETIC S Z. Novel targets in the treatment of chronic graft-versus-host disease[J]. Leukemia, 2017, 31(3): 543-554. DOI:10.1038/leu.2016.367.

[7] MASCARENHAS J, HOFFMAN R. Ruxolitinib: the first FDA approved therapy for the treatment of myelofibrosis[J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(11): 3008-3014. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-11-3145.

[8] SPOERL S, MATHEW N R, BSCHEIDER M, *et al*. Activity of therapeutic JAK 1/2 blockade in graft-versus-host disease[J]. Blood, 2014, 123(24): 3832-3842. DOI:10.1182/blood-2013-12-543736.

[9] JAGASIA M, ZEISER R, ARBUSHITES M, *et al*. Ruxolitinib for the treatment of patients with steroid-refractory GVHD: an introduction to the REACH trials[J]. Immunotherapy, 2018, 10(5): 391-402. DOI:10.2217/imt-2017-0156.

[10] 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.e1. DOI:10.1016/j.bbmt.2014.12.001.

[11] 李小平, 张曦. 慢性移植物抗宿主病二线治疗进展[J]. 中华血液学杂志, 2019,40(2):160-163. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.02.014.
LI X P, ZHANG X. Progress in second-line treatment of chronic graft-versus-host disease[J]. Chin J Hematol, 2019,40(2):160-163. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.02.014.

[12] MA H H, LU C S, ZIEGLER J, *et al*. Absence of Stat1 in donor $CD4^+$ T cells promotes the expansion of Tregs and reduces graft-versus-host disease in mice[J]. J Clin Invest, 2011, 121(7): 2554-2569. DOI:10.1172/JCI43706.

[13] MA H H, ZIEGLER J, LI C L, *et al*. Sequential activation of inflammatory signaling pathways during graft-versus-host disease(GVHD): early role for STAT1 and STAT3[J]. Cell Immunol, 2011, 268(1): 37-46. DOI: 10.1016/j.cellimm.2011.01.008.

[14] BLAZAR B R, MURPHY W J, ABEDI M. Advances in graft-versus-host disease biology and therapy[J]. Nat Rev Immunol, 2012, 12(6): 443-458. DOI: 10.1038/nri3212.

[15] HEINE A, HELD S A, DAECKE S N, *et al*. The JAK-inhibitor ruxolitinib impairs dendritic cell function *in vitro* and *in vivo*[J]. Blood, 2013, 122(7): 1192-1202. DOI: 10.1182/blood-2013-03-484642.

[16] TAKAHASHI S, HASHIMOTO D, HAYASE E, *et al*. Ruxolitinib protects skin stem cells and maintains skin homeostasis in murine graft-versus-host disease[J]. Blood, 2018, 131(18): 2074-2085. DOI: 10.1182/blood-2017-06-792614.

[17] CHOI J, ZIGA E D, RITCHEY J, *et al*. IFNγR signaling mediates alloreactive T-cell trafficking and GVHD[J]. Blood, 2012, 120(19): 4093-4103. DOI: 10.1182/blood-2012-01-403196.

[18] CHOI J, COOPER M L, ALAHMARI B, *et al*. Pharmacologic blockade of JAK1/JAK2 reduces GvHD and preserves the graft-versus-leukemia effect[J]. PLoS ONE, 2014, 9(10): e109799. DOI: 10.1371/journal.pone.0109799.

[19] CARNITI C, GIMONDI S, VENDRAMIN A, *et al*. Pharmacologic inhibition of JAK1/JAK2 signaling reduces experimental murine acute GVHD while preserving GVT effects[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(16): 3740-3749. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2758.

[20] ZHONG J, YANG P, MUTA K, *et al*. Loss of Jak2 selectively suppresses DC-mediated innate immune response and protects mice from lethal dose of LPS-induced septic shock[J]. PLoS ONE, 2010, 5(3): e9593. DOI: 10.1371/journal.pone.0009593.

[21] ZEISER R, BURCHERT A, LENGERKE C, *et al*. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey[J]. Leukemia, 2015, 29(10): 2062-2068. DOI: 10.1038/leu.2015.212.

[22] MORI Y, IKEDA K, INOMATA T, *et al*. Ruxolitinib treatment for GvHD in patients with myelofibrosis[J]. Bone Marrow Transplant, 2016, 51(12): 1584-1587. DOI: 10.1038/bmt.2016.256.

(收稿:2019-06-26;修回:2019-09-29)

(编辑 汪勤俭)