

肥大细胞分化与成熟

廖焕金, 李莉

(上海市第一人民医院 检验科, 上海 200080)

摘要:肥大细胞(mast cell, MC)来源于骨髓造血干细胞,在骨髓中多次分化后成为肥大细胞祖细胞(mast cell progenitor, MCp),然后释放入外周血液循环系统。MCp在自身表达的趋化因子及其受体、整合素和相关因素的作用下,快速迁移至外周组织定居、分化和成熟,进而维持机体的稳态或参与疾病的发生、发展。文章就MC在骨髓内外分化、迁移和成熟的过程作一综述,以期为MC相关研究提供理论参考。

关键词:肥大细胞;肥大细胞祖细胞;分化;起源;迁移

中图分类号: R392.8

文献标志码: A

文章编号: 1001-2478(2019)02-0150-05

Paul Ehrlich在1878年用苯胺染料对结缔组织进行染色时发现,肥大细胞(mast cell, MC)内呈现典型的异染颗粒,并将其命名为“Mastzellen”^[1]。经过多年探索,科学家发现MC是I型超敏反应中重要的效应细胞,过敏原通过交联MC表面结合了IgE的IgE高亲和力受体FcεRI,激活MC并释放大量的生物活性物质,从而参与过敏性疾病的发生^[2]。除了能被IgE、特异性抗原等致敏原激活外,MC还能被众多的其他免疫和非免疫因素刺激活化,参与感染、肿瘤和自身免疫性疾病等的发生^[3]。

在探寻MC相关疾病治疗方法的过程中, Schmetzer等^[4]发现MC来源于骨髓内CD34⁺造血干细胞,这些造血干细胞在骨髓微环境作用下被诱导分化为肥大细胞祖细胞(mast cell progenitor, MCp),之后释放到外周循环中。MCp又通过自身表达的膜蛋白并在其他细胞等的协助下,快速迁移到外周组织定居并分化为成熟MC^[5]。根据分布部位,小鼠MC可分为结缔组织MC(connective tissue MC, CTMC)和黏膜MC(mucosal MC, MMC)。而人类MC则分为类胰蛋白酶阳性MC(MC_T)以及类胰蛋白酶和糜蛋白酶双阳性MC(MC_{TC})2种亚型^[4]。因此,MC分化包括骨髓内分

化为MCp和外周循环MCp定向迁移到外周组织分化为成熟MC。目前,虽然对MC的形态功能有了一定的认识,但对MC在骨髓内分化以及骨髓外分化为成熟MC的具体路径尚不明确。

1 骨髓内MCp的起源与分化

外周循环中的各类血细胞是从造血干细胞分化而来。首先造血干细胞在骨髓内分化为多能祖细胞(multipotential progenitor, MPP),然后分化为共同髓样祖细胞(common myeloid progenitor, CMP)和共同淋巴样祖细胞(common lymphoid progenitor, CLP),最终定向分化为各类终末血细胞^[6]。虽然大部分血细胞的个体分化已明确,但关于MC在骨髓中的具体分化过程还不清楚。

1977年日本学者Kitamura向X射线照射后的小鼠静脉内注射Beige小鼠或正常小鼠来源的骨髓细胞,然后通过甲苯胺蓝对小鼠的外周组织切片进行染色,发现MC出现在盲肠、肠系膜、腺胃和前胃等部位,说明骨髓移植可以重建小鼠外周组织中的MC^[7]。研究者又把正常小鼠的骨髓移植到MC缺陷的W/W^v小鼠中,3~4个月后,在其皮肤、肠系膜等外周组织中可检测到MC的存在^[8]。这些研究结果说明MC起源于骨髓。但关于MC在骨髓中的具体分化路径也出现了不同的观点。MC重建实验发现,如果大量破坏MC,就会伴随骨髓间充质细胞分化的增加,因此,研究者误认为成熟MC是从未分化的间充质细胞分化而来^[5]。另有研究发现,MC在机体中分布于不同的部位,不仅存在于结缔组织中,而且存在于肝脏和脾脏中,又与

收稿日期: 2018-01-05

基金项目: 国家自然科学基金(81471593);国家自然科学基金(81601395);上海市科委引导类项目(14411963200)

作者简介: 廖焕金(1990—),男,博士生,主要从事肥大细胞与过敏性疾病研究

通信作者: 李莉(E-mail: annylish@126.com)

淋巴细胞的分化相似,因此认为MC可能是从淋巴细胞分化而来^[9]。

随着对MC分化研究的深入,进一步发现MC是从髓系分化而来,而不是淋巴系或间充质细胞。Chen等^[10]用流式细胞术在小鼠骨髓中鉴定和分离出一种只向MC分化的 $\text{Lin}^- \text{c-Kit}^+ \text{Sca-1}^- \text{Ly6c}^- \text{Fc}\epsilon\text{RI}\alpha^- \text{CD27}^- \beta 7^+ \text{T1/ST2}^+$ 细胞群,发现该细胞直接来源于MPP,而不是来源于粒系/巨噬系祖细胞(granulocyte/macrophage progenitor, GMP),如果将其移植到缺乏MC的 $\text{Kit}^{\text{W-sh}}/\text{Kit}^{\text{W-sh}}$ 小鼠中,就能重新构建小鼠体内的MC。其课题组又通过体外细胞培养、体内移植和单细胞基因表达分析进一步研究发现,CMP是一群表达 $\text{Sca-1}^{\text{low}} \text{lin}^- \text{c-Kit}^+ \text{CD27}^+ \text{Flk-2}^-$ (SL-CMP; $\text{Sca-1}^{\text{low}}$ CMP)的细胞,GMP是一群表达 $\text{Sca-1}^{\text{low}} \text{lin}^- \text{c-Kit}^+ \text{CD27}^+ \text{Flk-2}^+ \text{CD150}^{-/\text{low}}$ (SL-GMP; $\text{Sca-1}^{\text{low}}$ GMP)的细胞;MCp来源于SL-CMP群细胞,而不是分化为更成熟的SL-GMP细胞,提示MC可能是由MPP或CMP分化而来^[11]。但也有研究发现,通过流式细胞术鉴定分离出来的 $\beta 7^{-/\text{low}}$ GMP在体外培养后,可以分化为MC和嗜碱性粒细胞(basophil, Baso),说明MC也可能是由GMP分化而来^[12]。所以,MCp虽然是从髓系分化而来,但关于MCp在髓系中下一步的分化路径尚待深入研究以揭示。

由于MC的形态和生理功能与Baso相似,所以有人认为MC的起源和分化可能与Baso的分化相关。Sasaki等^[13]用流式细胞术和体外培养的方法研究发现,一群粒细胞祖细胞(granulocyte progenitor, GP)可以分化为包括嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、Baso和MC在内的所有粒细胞。也有研究显示,用流式细胞术从骨髓细胞中鉴定分离出来的 $\text{Fc}\epsilon\text{RI}\alpha^+$ GMP在体外与IL-3或干细胞因子(stem cell factor, SCF)共培养后可以分化为Baso和MC^[14]。这些结果表明,Baso和MC可能由共同前体细胞分化而来。但也有人对此提出质疑,因为大部分的Baso是在骨髓中分化成熟后再释放到外周血,而MC是在组织中由MCp分化成熟^[15]。一项分析33例系统性肥大细胞增多症患者基因组的研究显示,12例患者的MC有 $c\text{-kit D816V}$ 突变,但这12例中只有1例患者的Baso $c\text{-kit D816V}$ 发生突变;而另外4例Baso有 $c\text{-kit D816V}$ 突变的患者,其单核细胞和/或中性粒细胞而不是MC有 $c\text{-kit D816V}$ 突变,这些结果提示它们不是

由共同的前体细胞分化而来,而是由更早的MPP分化而来^[16]。

因此,虽然已发现MC是从骨髓造血干细胞分化而来,但MC在骨髓中的具体分化路径尚有较大争议。有人认为MC从CMP或GMP分化而来,也有人认为与Baso分化有关,所以其在骨髓中的具体分化路径还需要进一步探讨以明确。

2 骨髓外MCp的迁移与分化

MC广泛分布于全身各处的外周组织,特别是皮肤、呼吸道和胃肠道等容易受到外界细菌、病毒入侵的黏膜组织中^[9, 17]。MC在体内广泛分布依赖于骨髓外MCp的迁移和局部微环境的作用。MCp在自身表达的受体与微环境的作用下,通过循环系统快速迁移到相应的组织并分化为成熟MC。那么MCp从骨髓释放后是如何迁移和分化为成熟MC的呢?趋化因子及其受体可以诱导外周血中的MCp向肺组织迁移和分化。在卵清蛋白(ovalbumin, OVA)诱导的正常小鼠、CCR2和CCL2缺陷的BALB/c小鼠肺部炎症模型中,用IV型胶原酶裂解小鼠肺组织后收集单个核细胞,通过有限稀释法稀释单个核细胞后,将单个核细胞置于96孔板进行培养,观察并统计MCp形成的克隆数,发现CCR2和CCL2缺陷小鼠MCp形成的克隆数低于正常小鼠,说明迁移到CCR2和CCL2缺陷小鼠肺部的MCp减少^[18]。研究还发现CXCR2缺陷小鼠肺部的MCp克隆数也低于正常对照组,而CCR3或CCR5缺陷的小鼠肺部MCp水平没有改变^[19]。这些结果表明,CCR2、CCL2和CXCR2在调节外周血MCp向肺组织迁移和分化中具有重要意义。

整合素家族成员都是由 α 、 β 2条链以非共价键连接组成的异源双体,参与多种细胞的黏附和归巢。目前发现 $\alpha 4\beta 7$ 整合素(CD49d $\beta 7$)可以介导MCp向外周组织迁移和分化,而且具有组织特异性。用 γ 射线清除小鼠MCp后,用同系的骨髓移植可以使小鼠MC水平恢复正常;但是,同时用抗 $\alpha 4\beta 7$ 整合素和抗黏膜地址素细胞黏附分子(mucosal vascular addressin cell adhesion molecule 1, MAdCAM-1)单克隆抗体处理后,就会抑制小肠MCp水平的恢复,而对MCp迁移到肺部、脾脏和结肠的作用不大,说明 $\alpha 4\beta 7$ 整合素对小鼠MCp定向迁移到小肠至关重要^[20]。Abonia等^[21]也通过抗体阻断骨髓移植重建小鼠MCp的方法研究发现,

小肠中 MCp 的建立和维持依赖于 $\alpha 4\beta 7$ 整合素和 CXCR2 的表达, 当 $\alpha 4\beta 7$ 整合素和 CXCR2 表达缺失时会导致小肠 MCp 水平的下降。在 OVA 致敏诱导内皮血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1) 或 $\beta 7$ 整合素缺陷的小鼠肺部炎症模型中, 通过有限稀释法分析肺来源的单个核细胞 MCp 形成的克隆数发现, 缺失 VCAM-1 和 $\beta 7$ 整合素小鼠 MCp 形成的克隆数减少, 提示迁移到小鼠肺部的 MCp 减少^[22]。除此以外, 也有研究发现小鼠缺乏 (Mac-1)/ $\alpha M\beta 2$ 整合素会使腹膜 MC 减少 70%, 但对小肠和脾脏中的 MC 没有影响^[23]。而小鼠缺乏糖蛋白 II b (GP II b 或 CD41), 会导致腹膜 MC 减少^[24]。以上结果表明, 整合素可以介导 MCp 向外周组织迁移, 不同的整合素在诱导 MCp 向小肠、肺和腹腔黏膜等部位迁移时的作用不同。

MCp 在骨髓外的迁移和分化除了受趋化因子和整合素及其受体的调节外, 还受多种因素的调节。Jones 等^[25]在用 OVA 诱导 C57BL/6 小鼠肺部炎症的同时, 用抗体阻断转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- $\beta 1$) 或 IL-10 的表达, 肺部的 MCp 分别减少 56.3% 和 69.6%; 另外, 在 OVA 诱导 TGF β R II 缺陷型的 C57BL/6 小鼠肺炎模型中, 向肺部迁移的 MCp 减少 67.8%, 说明 Treg 具有调节 MCp 向外周迁移和分化的能力。其课题组还在 IL-9 缺陷小鼠和 CD1d 缺陷肺炎小鼠模型中检测到肺部 MCp 数量均有不同程度下降, 表明肺部 MCp 数量与 IL-9 和 CD1d 限制性 NKT 细胞有关^[26]。前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 是一种潜在的细胞趋化因子, Weller 等^[27]通过体外细胞培养和动物模型证实其能促进骨髓来源 MC 的迁移和成熟。此外, 由于小鼠骨髓 MCp 表达白三烯高亲和力受体 BLT1, BLT1 与配体白三烯 B4 (leukotriene B4, LTB4) 相互作用, 可增强 MCp 向组织迁移、分化的能力; 但随着 MCp 分化成熟, 其受体 BLT1 逐渐消失, LTB4 就不能与成熟 MC 相互作用和介导 MCp 迁移^[28]。这些结果表明, Treg、IL、LTB4 和 PGE2 等在骨髓外的 MCp 迁移和分化中都有不同程度的作用。

3 MC 分化的诱导

骨髓中造血干细胞分化为 MCp 和在外周组织中进一步分化成熟的过程受到微环境的调控。成纤

维细胞、基质细胞和内皮细胞分泌的生长因子和细胞所处的微环境在维持 CD34⁺ 祖细胞向 MC 的分化中都具有重要作用^[6], 如这些细胞分泌的 SCF、IL-3 等可以诱导 MC 的增殖和分化以及维持成熟 MC 的存活^[29]。

外周组织中成熟 MC 的存活依赖于多种因素的互相调节, 其中以 MC 表达的 c-Kit 受体 (CD117) 与微环境中 SCF 水平的相互调节占主导地位^[17]。SCF 可以激活 MC 表面的 c-Kit 受体, 使其形成二聚体并发生自体磷酸化, 进而产生一系列下游信号。如果用酪氨酸激酶抑制剂抑制 c-Kit 受体的活性, 就会导致人 MC 凋亡^[30]。

小鼠体内和体外细胞培养实验都证实 SCF 和 Kit 信号对 MC 的增殖分化具有重要作用。在缺乏 Kit 信号的 W/W^v 和 Sl/Sl-d 小鼠模型中, 用甲苯胺蓝染色检测组织中的 MC, 发现小鼠的皮肤、胃、盲肠等 MC 数量低于正常同源基因阳性小鼠^[31]。也有研究将骨髓、脾脏、外周血及肠道黏膜中的 MCp 通过 FCM 分离出来, 在体外用 SCF 联合 IL-3 等细胞因子可以诱导 MCp 分化为成熟的 MC^[12]。而 SCF 联合 IL-6、IL-9 和血小板生成素等可以进一步辅助增强 MC 增殖和分化的能力^[32]。此外, 有研究用免疫磁珠分选获得人外周血 CD34⁺ 祖细胞, 发现在体外单独与 SCF 共培养就足以诱导其分化为表达类胰蛋白酶、糜蛋白酶、羧肽酶 A3、组织蛋白酶 G 和颗粒酶 B 的 MC^[29]。目前运用非常广泛的小鼠骨髓来源的 MC 就是在体外通过 SCF 和 IL-3 诱导分化而来的, 而人脐带血来源的 MC 则是通过联合使用 SCF 和 IL-6 等生长因子诱导分化而来^[17, 33]。这些结果都表明, SCF 或 Kit 信号可以调节 MC 的增殖和分化。

虽然大部分的研究认为 SCF 可以诱导 MC 的增殖和分化, 但也有人认为 MC 的增殖分化不完全依赖于 SCF。如在 SCF 缺失的 W/W^v 小鼠模型中加入 IL-3, 则能够逆转上述因缺失 Kit 信号和 SCF 导致的 MC 缺失^[8]。最近也有研究发现, 用能阻断 Kit 信号通路的酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼治疗慢性髓细胞白血病患者后, 发现其外周血的 MCp 数量与正常对照组无差异^[34]; 通过免疫磁珠分选获得人外周血 CD34⁺ 祖细胞, 与不同的细胞因子在体外共培养, 发现单独添加 IL-3 就足以维持人 MCp 的存活、增殖和成熟, 说明人 MCp 分化不一定完全依赖于 SCF^[34]。这些研究提示, MC

的增殖、分化不一定完全需要 SCF 的诱导调控。

综上所述, MC 的存活、增殖、分化和成熟受到微环境中 SCF、IL-3、IL-6 等多种因素的相互调控。

4 结语

MCp 由骨髓中造血干细胞经过一系列诱导、调控分化而来, 在趋化因子、整合素等作用下迁移至外周组织分化为成熟的 MC。通过对 MC 起源、分化的研究, 有助于人们了解 MC 的分化和成熟过程, 为相关疾病的治疗提供新思路。

参考文献

- [1] Crivellato E, Beltrami C, Mallardi F, *et al.* Paul Ehrlich's doctoral thesis: A milestone in the study of mast cells[J]. *Br J Haematol*, 2003, 123(1): 19-21.
- [2] Burton OT, Tamayo JM, Stranks AJ, *et al.* Allergen-specific IgG antibody signaling through FcγR2b promotes food tolerance[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(1): 189-201.
- [3] Varricchi G, Galdiero MR, Loffredo S, *et al.* Are mast cells masters in cancer? [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 424.
- [4] Schmetzer O, Valentin P, Church MK, *et al.* Murine and human mast cell progenitors[J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 778: 2-10.
- [5] Dahlin JS, Hallgren J. Mast cell progenitors: Origin, development and migration to tissues[J]. *Mol Immunol*, 2015, 63(1): 9-17.
- [6] Ribatti D. The development of human mast cells. An historical reappraisal[J]. *Exp Cell Res*, 2016, 342(2): 210-215.
- [7] Kitamura Y, Shimada M, Hatanaka K, *et al.* Development of mast cells from grafted bone marrow cells in irradiated mice[J]. *Nature*, 1977, 268(5619): 442-443.
- [8] Kitamura Y, Go S, Hatanaka K. Decrease of mast cells in W/W^v mice and their increase by bone marrow transplantation[J]. *Blood*, 1978, 52(2): 447-452.
- [9] Da SE, Jamur MC, Oliver C. Mast cell function: A new vision of an old cell[J]. *J Histochem Cytochem*, 2014, 62(10): 698-738.
- [10] Chen CC, Grimaldeston MA, Tsai M, *et al.* Identification of mast cell progenitors in adult mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(32): 11408-11413.
- [11] Franco CB, Chen CC, Drukker M, *et al.* Distinguishing mast cell and granulocyte differentiation at the single-cell level[J]. *Cell Stem Cell*, 2010, 6(4): 361-368.
- [12] Arinobu Y, Iwasaki H, Gurish MF, *et al.* Developmental checkpoints of the basophil/mast cell lineages in adult murine hematopoiesis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(50): 18105-18110.
- [13] Sasaki H, Kurotaki D, Osato N, *et al.* Transcription factor IRF8 plays a critical role in the development of murine basophils and mast cells[J]. *Blood*, 2015, 125(2): 358-369.
- [14] Qi X, Hong J, Chaves L, *et al.* Antagonistic regulation by the transcription factors C/EBPα and MITF specifies basophil and mast cell fates[J]. *Immunity*, 2013, 39(1): 97-110.
- [15] Huang H, Li Y, Liu B. Transcriptional regulation of mast cell and basophil lineage commitment[J]. *Semin Immunopathol*, 2016, 38(5): 539-548.
- [16] Kocabas CN, Yavuz AS, Lipsky PE, *et al.* Analysis of the lineage relationship between mast cells and basophils using the c-kit D816V mutation as a biologic signature[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 115(6): 1155-1161.
- [17] Wang Z, Mascarenhas N, Eckmann L, *et al.* Skin microbiome promotes mast cell maturation by triggering stem cell factor production in keratinocytes[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139(4): 1205-1216.
- [18] Collington SJ, Hallgren J, Pease JE, *et al.* The role of the CCL2/CCR2 axis in mouse mast cell migration *in vitro* and *in vivo*[J]. *J Immunol*, 2010, 184(11): 6114-6123.
- [19] Hallgren J, Jones TG, Abonia JP, *et al.* Pulmonary CXCR2 regulates VCAM-1 and antigen-induced recruitment of mast cell progenitors[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(51): 20478-20483.
- [20] Gurish MF, Tao H, Abonia JP, *et al.* Intestinal mast cell progenitors require CD49β7 (α4β7 integrin) for tissue-specific homing[J]. *J Exp Med*, 2001, 194(9): 1243-1252.
- [21] Abonia JP, Austen KF, Rollins BJ, *et al.* Constitutive homing of mast cell progenitors to the intestine depends on autologous expression of the chemokine receptor CXCR2 [J]. *Blood*, 2005, 105(11): 4308-4313.
- [22] Abonia JP, Hallgren J, Jones T, *et al.* α4 integrins and VCAM-1, but not MAdCAM-1, are essential for recruitment of mast cell progenitors to the inflamed lung [J]. *Blood*, 2006, 108(5): 1588-1594.
- [23] Rosenkranz AR, Coxon A, Maurer M, *et al.* Impaired mast cell development and innate immunity in Mac-1 (CD11b/CD18, CR3)-deficient mice[J]. *J Immunol*, 1998, 161(12): 6463-6467.
- [24] Berlanga O, Emambokus N, Frampton J. GP II b (CD41) integrin is expressed on mast cells and influences their adhesion properties[J]. *Exp Hematol*, 2005, 33(4): 403-412.
- [25] Jones TG, Finkelman FD, Austen KF, *et al.* T regulatory cells control antigen-induced recruitment of mast cell progenitors to the lungs of C57BL/6 mice[J]. *J Immunol*, 2010, 185(3): 1804-1811.
- [26] Jones TG, Hallgren J, Humbles A, *et al.* Antigen-induced increases in pulmonary mast cell progenitor numbers depend on IL-9 and CD1d-restricted NKT cells [J]. *J Immunol*, 2009, 183(8): 5251-5260.
- [27] Weller CL, Collington SJ, Hartnell A, *et al.* Chemotactic

- action of prostaglandin E2 on mouse mast cells acting via the PGE2 receptor 3[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(28): 11712-11717.
- [28] de Cassia CM, Toso VD, de Souza DJ, *et al.* Differential effects of chemoattractants on mast cell recruitment *in vivo* [J]. *Cell Immunol*, 2014, 289(1-2): 86-90.
- [29] Maaninka K, Lappalainen J, Kovanen PT. Human mast cells arise from a common circulating progenitor[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132(2): 463-469.
- [30] Jensen BM, Akin C, Gilfillan AM. Pharmacological targeting of the KIT growth factor receptor: A therapeutic consideration for mast cell disorders[J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 154(8): 1572-1582.
- [31] Kitamura Y, Go S. Decreased production of mast cells in S1/Sld anemic mice[J]. *Blood*, 1979, 53(3): 492-497.
- [32] Kirshenbaum AS, Akin C, Goff JP, *et al.* Thrombopoietin alone or in the presence of stem cell factor supports the growth of KIT (CD117) low/MPL (CD110) + human mast cells from hematopoietic progenitor cells[J]. *Exp Hematol*, 2005, 33(4): 413-421.
- [33] 李晓宁, 钱雅敏, 施珏平, 等. Gpr97 促进小鼠肥大细胞分泌 IL-4、IL-6 以及与哮喘相关性[J]. *现代免疫学*, 2015, 35(3): 200-204.
- [34] Dahlin JS, Ekoff M, Grootens J, *et al.* KIT signaling is dispensable for human mast cell progenitor development[J]. *Blood*, 2017, 130(16): 1785-1794.

(上接第 109 页)

- [23] Sohn SK, Kim DH, Kim JG, *et al.* Outcome of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation using matched sibling donors in patients with high-risk hematological diseases [J]. *Eur J Haematol*, 2004, 72(6): 430-436.
- [24] Storb R, Gyurkocza B, Storer BE, *et al.* Graft-versus-host disease and graft-versus-tumor effects after allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(12): 1530-1538.
- [25] Weisdorf D, Zhang MJ, Arora M, *et al.* Graft-versus-host disease induced graft-versus-leukemia effect: Greater impact on relapse and disease-free survival after reduced intensity conditioning[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012, 18(11): 1727-1733.

The effect of cellular composition in allografts of pediatric donors on the outcomes in patients undergoing haploidentical hematopoietic stem cell transplantation

CAO Le-qing, WANG Yu, XU Lan-ping, ZHANG Xiao-hui, CHEN Huan, CHEN Yu-hong, HAN Wei, YAN Chen-hua, MO Xiao-dong, FU Hai-xia, ZHANG Yuan-yuan, WANG Feng-rong, TANG Fei-fei, HAN Ting-ting, LIU Yan-rong, LIU Kai-yan, HUANG Xiao-jun, CHANG Ying-jun(*Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing Key Laboratory of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Beijing 100044, China*)

Abstract: To investigate the impact of cellular composition of allografts harvested from pediatric donors on the outcome after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation (Haplo-HSCT), eighty patients with hematological diseases receiving mixture allografts of bone marrow (BM) and peripheral blood (PB) harvests from pediatric donors were retrospectively enrolled. Cellular compositions of the allografts were analyzed by flow cytometry. 100% cases achieved neutrophil engraftment with a median time of 13 (range: 10-28) days. 96.4% cases achieved platelet engraftment with a median time of 18 (range: 9-180) days. The 3-year cumulative incidences of relapse and transplantation related mortality (TRM) for the 80 patients were 21.9% and 17.7%, respectively. The 3-year leukemia-free survival(LFS) and overall survival(OS) were 60.7% and 66.7%. Multivariate analysis showed that donor/recipient relationship ($P=0.02$) and higher dose of CD34⁺ cells ($P=0.014$) were correlated with platelet engraftment. Platelet engraftment ($P<0.001$) and lower dose of CD14⁺ cell ($P=0.022$) were correlated with LFS. Platelet engraftment and chronic GVHD were correlated with OS ($P<0.001$, $P=0.03$) as well as TRM ($P<0.001$, $P=0.004$). In conclusion, for patients underwent Haplo-HSCT who received allografts from pediatric donors, a higher dose of CD34⁺ cells were correlated with accelerated platelet engraftment, as well as the improved survival.

Key words: haploidentical hematopoietic stem cell transplantation; pediatric donor; cell composition in allograft; outcome