

• 专家共识 •

淋巴细胞亚群检测在血液肿瘤中应用的专家共识^{*}

中国医药质量管理协会医学检验质量管理专业委员会

摘要:血液肿瘤是起源于造血系统的恶性肿瘤,其发病机制复杂,环境因素、遗传因素、免疫因素等都被认为与疾病的发生、进展密切相关。淋巴细胞亚群中的 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、自然杀伤淋巴细胞及淋巴细胞功能亚群调节性 T 细胞是细胞免疫检测的常用指标,广泛用于血液肿瘤患者的免疫状态评估、疾病复发或转移风险预测及治疗指导等。为了更加深刻认识淋巴细胞亚群检测在血液肿瘤中的作用,加强其检测过程的质量管理,促进其规范地应用于临床,由中国医药质量管理协会医学检验质量管理专业委员会牵头组织国内血液肿瘤和临床检验领域多位专家,制定了该专家共识。该共识介绍了淋巴细胞亚群的检测方法,归纳总结了其对血液肿瘤筛查、复发转移预警及预后评估、合并感染风险预警、造血干细胞移植后免疫重建监测与移植物抗宿主病预防、嵌合抗原受体 T 细胞免疫治疗监测、用药指导与疗效监测等方面的应用,并对血液肿瘤患者的监测方案与随访时机选择做出了推荐。

关键词:淋巴细胞亚群; T 淋巴细胞; B 淋巴细胞; 自然杀伤细胞; 调节性 T 细胞; 流式细胞术; 免疫; 血液肿瘤

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.15.001

中图法分类号:R733

文章编号:1673-4130(2023)15-1793-10

文献标志码:A

Consensus of experts on the application of lymphocyte subsets in hematologic malignancies^{*}

Professional Committee of Medical Laboratory Quality Management of China

Quality Association for Pharmaceuticals

Abstract: Hematologic malignancies originate from the hematopoietic system with complex pathogenesis. The factors of environment, gene and immunity are considered to be closely related to the occurrence and progression of the tumors. Lymphocyte subsets of T lymphocyte, B lymphocyte, natural killer cells and regulatory T cells are commonly detected in clinical laboratory to evaluate immune status, predict the risk of tumor recurrence or metastasis and guide treatments for patients. In order to deeply understand the role of lymphocyte subsets detection, strengthen the quality management in the detection process, and promote the standardized applications in hematologic malignancies, a number of domestic experts in the field of hematology-oncology and clinical laboratory were organized by the Professional Committee of Medical Laboratory Quality Management of China Quality Association for Pharmaceuticals to formulate this expert consensus. This consensus describes the methods of lymphocyte subsets detection, and the applications of lymphocyte subsets in hematologic malignancies for screening, recurrence, metastasis, prognosis assessment, infection, hematopoietic stem cell transplantation, graft-versus-host disease, chimeric antigen receptor T cell immunotherapy, drug guidance and monitor.

Key words: lymphocyte subsets; T lymphocyte; B lymphocyte; natural killer cells; regulatory T cells; flow cytometry; immunity; hematologic malignancies

血液肿瘤是起源于造血系统的恶性肿瘤,具有高度异质性。2022 版《造血与淋巴组织肿瘤 WHO 分类》根据肿瘤细胞的来源,将血液肿瘤主要分为髓系增殖和肿瘤、髓系/淋系肿瘤和其他谱系未定白血病、

组织细胞/树突状细胞肿瘤、B 淋巴细胞增殖性疾病和肿瘤、T 淋巴细胞增殖性疾病和肿瘤、NK 细胞肿瘤、淋巴组织间质源性肿瘤、遗传性肿瘤综合征 8 个大类。血液肿瘤的发生、发展和转归与其患者机体的

^{*} 基金项目:中央高校基本科研业务费(2022CDJYGRH-001);重庆市科卫联合医学科研项目(2021MSXM272);云南省科技厅科技计划项目(202201AY070001-058)。

通信作者,杨再林, E-mail:804728092@qq.com;武坤, E-mail:wukun@ydy.cn;刘耀, E-mail:liuyao77@cqu.edu.cn。

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20230508.1716.002.html>(2023-05-09)

免疫功能,尤其是细胞免疫功能密切相关^[1-2]。随着疾病的发生发展,免疫微环境也随之发生相应变化,进而引起外周血中各种免疫细胞的改变。淋巴细胞是构成人体免疫系统的主要细胞,根据标记物和功能的不同,可以分为许多群体。临床上常用流式细胞术(FCM)对外周血中的不同群体的淋巴细胞进行鉴别和计数,包括 CD3⁺ T 淋巴细胞、CD3⁺ CD4⁺ 辅助/诱导 T 淋巴细胞、CD3⁺ CD8⁺ 抑制/杀伤 T 淋巴细胞、CD3⁻ CD19⁺ B 淋巴细胞、CD3⁻ (CD16 + CD56)⁺ NK 淋巴细胞,简称为 TBNK,以及 CD3⁺ CD4⁺ CD25⁺ CD127^{low/-} 调节性 T 细胞(Treg)^[3] 等。本共识中将 TBNK 和 Treg 统称为淋巴细胞亚群。血液肿瘤作为造血干细胞异常的恶性肿瘤,疾病的多种因素会影响免疫细胞的产生、增殖及分化,使外周血的淋巴细胞数量与功能产生异常^[4],导致免疫功能失调^[5-6],因此对血液肿瘤患者进行规范的淋巴细胞亚群检测十分必要。

为了规范淋巴细胞亚群检测中的实验方案、技术操作,使更多相关领域的临床、科研和实验室技术人员认识到淋巴细胞亚群检测在血液肿瘤患者诊断、预后评估、治疗指导中的作用及注意事项,进一步促进其在血液肿瘤中的应用,中国医药质量管理协会医学检验质量管理专委会结合文献学习和多家医疗机构的临床工作实践制定了本专家共识。

1 淋巴细胞亚群检测在血液肿瘤中的意义

1.1 血液肿瘤的发生、进展、预后与免疫功能的关系 正常情况下,免疫系统对肿瘤细胞有监视和清除作用,维持机体内环境的稳定。免疫功能异常可能会导致细胞免疫和体液免疫失调,从而为肿瘤的发生和发展提供条件^[7-9];在病原体感染时免疫系统也会受到影响,当免疫功能下降时,肿瘤发生的风险增加^[10-11]。文献报道急性白血病、B 细胞淋巴瘤等患者常见外周血 T 细胞数量及 CD4⁺/CD8⁺ 比值下降,并伴免疫功能紊乱^[12-13]。Treg 的主要功能是抑制自身免疫应答,维持免疫平衡,避免过度的炎症反应和自身免疫性疾病的发生,在免疫系统中发挥重要的负向调控作用。在血液肿瘤中,Treg 一方面可以通过抑制对肿瘤细胞的免疫反应来促进肿瘤生长;另一方面也可通过抑制炎症和防止可能导致肿瘤发展的自身免疫反应而发挥保护作用。研究发现,多种类型的血液肿瘤患者 Treg 数量呈现上升趋势,可能会导致肿瘤免疫逃逸的发生^[14-15]。此外,一些淋巴细胞产生的细胞因子,如白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 等,在血液肿瘤患者中异常表达,进一步说明了机体免疫功能异常和血液肿瘤之间关系密切^[16-18]。近年来,一些新型的免疫治疗策略也在血液肿瘤的诊疗中发挥日益重要的作用,例如采用免疫检查点抑制剂、嵌合抗原受

体 T 细胞(CAR-T)治疗、双重特异性抗体治疗等^[19-22],这些治疗手段主要是通过增强免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤作用,来达到治疗目的。

1.2 淋巴细胞亚群检测在血液肿瘤中的临床意义

淋巴细胞亚群检测在血液肿瘤中的临床应用主要包括以下方面。(1)部分血液肿瘤的筛查。血液肿瘤包括多种类型,其中一些类型可表现为特定淋巴细胞亚群的增殖和分化异常,通过淋巴细胞亚群检测可以对这些类型的血液肿瘤进行初筛。如急性淋巴细胞白血病(ALL)、慢性淋巴细胞增殖性疾病(CLPD)等^[23]。(2)肿瘤复发、转移预警及预后评估。Treg 在多种血液肿瘤中比例增加,可以通过抑制免疫细胞杀伤作用来帮助肿瘤细胞逃脱免疫监视,并且与恶性程度、转移倾向、复发率等预后指标密切相关^[24-26]。(3)合并感染风险预警。(4)造血干细胞移植治疗患者的免疫重建评估与移植物抗宿主病(GVHD)预防。Treg 可以作为急性和慢性 GVHD 的生物标志物^[27-29]。(5)CAR-T 治疗患者的规范化管理和评估。(6)靶向药物、免疫抑制剂和化疗药物的治疗指导,疗效监测^[30-31]。

2 淋巴细胞亚群检测的主要方法和结果报告

2.1 外周血淋巴细胞亚群检测的主要方法 淋巴细胞亚群主要通过 FCM 进行检测。根据中华人民共和国卫生行业标准(WS/T 360-2011)《流式细胞术检测外周血淋巴细胞亚群指南》^[32],FCM 检测淋巴细胞亚群时,可以采用双平台法或单平台法。首选乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝真空管进行外周静脉血标本采集,并在 24 h 内进行检测。送检时间超过 30 h 应该采用肝素钠或枸橼酸钠抗凝,可在室温下稳定保存至 48 h,若用双平台法,应采用淋巴细胞亚群检测同一标本进行白细胞计数和分类,应该选择 EDTA-K₂ 作为抗凝剂。若送检时间超过 48 h,应该使用流式细胞检测专用的样本保存液或样本保存管,可稳定保存至 14 d。TBNK 检测推荐的单抗为 CD45、CD3、CD4、CD8、CD19、CD16、CD56, Treg 检测的单抗为 CD4、CD25、CD3、CD127。CD3⁺ T 细胞标记为 CD3⁺, CD4⁺ T 细胞标记为 CD3⁺ CD4⁺, CD8⁺ T 细胞标记为 CD3⁺ CD8⁺, B 细胞标记为 CD3⁻ CD19⁺, NK 细胞标记为 CD3⁻ (CD16 + CD56)⁺, Treg 细胞的标记为 CD3⁺ CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ 或 CD3⁺ CD4⁺ CD25⁺ CD127^{low/-}。T 细胞表面 CD127 的低表达与 T 细胞质内 FoxP3 的高表达具有良好的相关性^[33-35],且以 CD127 为标记的检测方法明显优于以细胞质内 FoxP3 为标记的检测方法^[36-38],因此也可以使用 CD127 替代 FoxP3 进行 Treg 细胞的分析。上机检测前应采用配套的标准微球对仪器进行全程质控。推荐每管获取淋巴细胞数应不小于 10 000 个,得到的

检测数据可通过调整荧光补偿、圈门等将各种不同表型的淋巴细胞亚群区分开^[39-41],进而得到各群细胞的相对比例及计算绝对数。推荐同时报告淋巴细胞亚群的百分比和绝对计数结果。

2.2 外周血淋巴细胞亚群检测的结果报告 通常应报告以下内容:CD3⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、B 细胞和 NK 细胞的相对计数(百分比)和绝对计数(绝对值)、CD4⁺/CD8⁺比值、Treg 细胞占 CD4⁺T 细胞的百分比。

2.2.1 外周血淋巴细胞亚群检测的参考区间 近年来已有多篇文献发布了我国不同地区、年龄、民族健康人群的 TBNK、Treg 细胞参考区间^[42-46]。在 2023 年 2 月中华医学会健康管理学分会发表的《TBNK 淋巴细胞检测在健康管理中的应用专家共识》中公布了一项对我国九省(湖北、河南、广东、吉林、山东、山西、江苏、浙江、四川)20~60 岁健康成人 TBNK 淋巴细胞参考区间的研究结果^[45,47],可供参考,见表 1。

表 1 我国九省健康成人 TBNK 淋巴细胞检测参考区间

TBNK 淋巴细胞亚群	中位数	参考区间 ($P_{2.5} \sim P_{97.5}$)
CD3 ⁺ T 细胞(%)	68.52	53.33~81.22
CD3 ⁺ T 细胞(个/ μ L)	1 464.00	876.80~2 310.00
CD3 ⁻ CD19 ⁺ B 细胞(%)	11.01	5.389~18.230
CD3 ⁻ CD19 ⁺ B 细胞(个/ μ L)	206.00	95.90~412.10
CD3 ⁺ CD4 ⁺ T 细胞(%)	36.66	24.01~49.05
CD3 ⁺ CD4 ⁺ T 细胞(个/ μ L)	752.00	455.70~1 261.00
CD3 ⁺ CD8 ⁺ T 细胞(%)	25.40	15.71~38.24
CD3 ⁺ CD8 ⁺ T 细胞(个/ μ L)	491.00	258.90~958.70
CD3 ⁻ (CD16+CD56) ⁺ NK 细胞(%)	18.37	6.369~34.830
CD3 ⁻ (CD16+CD56) ⁺ NK 细胞(个/ μ L)	346.00	109.80~780.40

在 2017 年一项研究中发布了健康成年人外周血 Treg 细胞参考区间^[48],可供参考,见表 2。由于 Treg 在多种疾病的临床治疗与疗效观察方面具有重要探讨价值,近年来许多国内实验室均报告了疾病观察组与健康对照组中外周血 Treg 细胞占 CD4⁺T 细胞的参考区间,如张宁等^[49]报道了健康对照组参考区间为(4.52 ± 0.50)%,陈赛英等^[50]报道了健康对照组参考区间为(6.85 ± 1.86)%,XU 等^[51]报道了健康成人的参考区间为(5.52 ~ 7.70)%,QIU 等^[52]报道了健康对照组参考区间为(5.70 ± 1.43)%。

表 2 健康成年人外周血 Treg 细胞参考区间(%)

性别	年龄	参考区间($\bar{x} \pm s$)
男性	18~50 岁	2.86 ± 1.03
	>50~65 岁	5.83 ± 0.47
女性	18~50 岁	4.81 ± 1.68
	>50~65 岁	6.20 ± 1.61

淋巴细胞亚群参考区间的建立受年龄、性别、种

族、地域及仪器试剂等众多因素影响^[47],建议有条件的实验室可以针对本地区、本实验室检测体系等建立自己的参考区间及评价体系。调查健康人群淋巴细胞亚群的参考范围,建立 95%置信区间的参考值区间,应满足每组至少 120 例健康样本数量^[53]。此外,鉴于人员、仪器、试剂、方法、环境等诸多变化因素,实验室应对已建立的参考区间定期进行验证,每次验证应不少于 20 例健康样本,分布在参考区间外的测定值应不超过 10%^[32,53]。若分布在参考区间外的测定值超过 10%,则需要重新验证或考虑实验室分析程序、人群差异等其他因素。

2.2.2 外周血淋巴细胞亚群检测报告的审核和发布 进行淋巴细胞亚群检测的实验室都应该参加国家卫生健康委员会或省市级临检中心组织的室间质评,从而保证本室检测结果的准确性。在检测患者样品前,实验室人员应确认仪器状态正常和室内质控在控。在报告结果时,实验室人员要审核数据采集阈值的设置、抗体的组合方案、与实验结果相关的所有设门等,以排除样本异常和实验操作导致的检测结果异常。实验室人员还应根据检测结果的内部关系初步判断结果的可靠性。例如,数据应满足:CD3⁺% + CD19⁺% + (CD16 + CD56)⁺% ≈ (100 ± 5)%; CD4⁺% + CD8⁺% ≈ CD3⁺% (变化范围为 5% ~ 10%)^[32]。若不满足,则需充分检查,必要时重复实验,在排除仪器、样品、操作等问题后如实报告检测结果,并需要重点分析该样本中是否存在异常表型的淋巴细胞,同时用该样本制作血涂片镜检及进一步进行免疫分型对异常细胞进行鉴定,及时与临床进行沟通。目前,由于国内没有针对 Treg 细胞检测项目的室间质评,因此应进行实验室间比对。

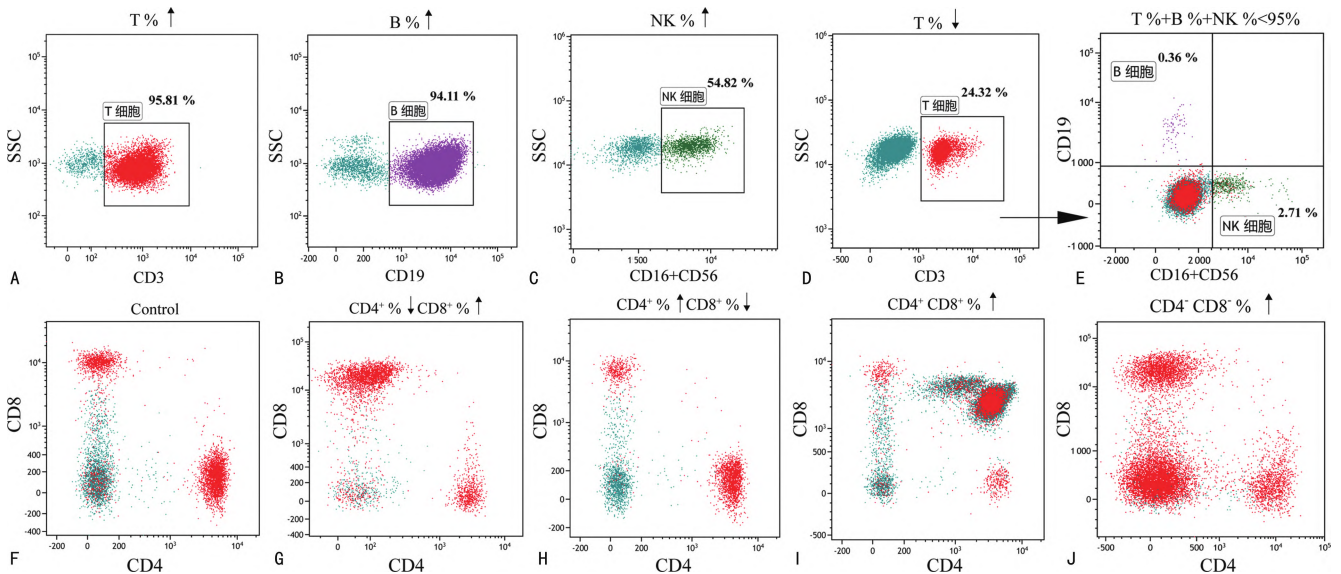
3 淋巴细胞亚群检测在血液肿瘤患者中的应用

3.1 血液肿瘤的筛查 当出现以下情况:(1)B 或 NK 淋巴细胞显著增高;(2)CD3⁺CD4⁺CD8⁺T 淋巴细胞或 CD3⁺CD4⁻CD8⁻T 淋巴细胞明显增高;(3)CD4⁺/CD8⁺比值大于 10 : 1 或小于 1 : 10;(4)CD3⁺% + CD19⁺% + (CD16 + CD56)⁺% 明显大于或小于(100 ± 5)%、CD4⁺% + CD8⁺% 明显大于或小于 CD3⁺% (变化范围为 5% ~ 10%),在排除标本、仪器、设门、试剂及反应性改变等因素后,需要考虑标本中存在异常淋巴细胞,并结合临床进行血液肿瘤的筛查。血液肿瘤常见的淋巴细胞亚群改变见图 1,血液肿瘤淋巴细胞亚群筛查与随访路径见图 2。

3.2 血液肿瘤的复发、转移风险预警及预后评估 当血液肿瘤患者外周血中出现 CD4⁺T 和 CD8⁺T 细胞减少,CD4⁺/CD8⁺比值降低,而 Treg 细胞明显增加时,提示肿瘤复发和转移的风险增加;CD3⁺T、CD4⁺T、CD8⁺T 细胞的数量和比例与患者的完全缓

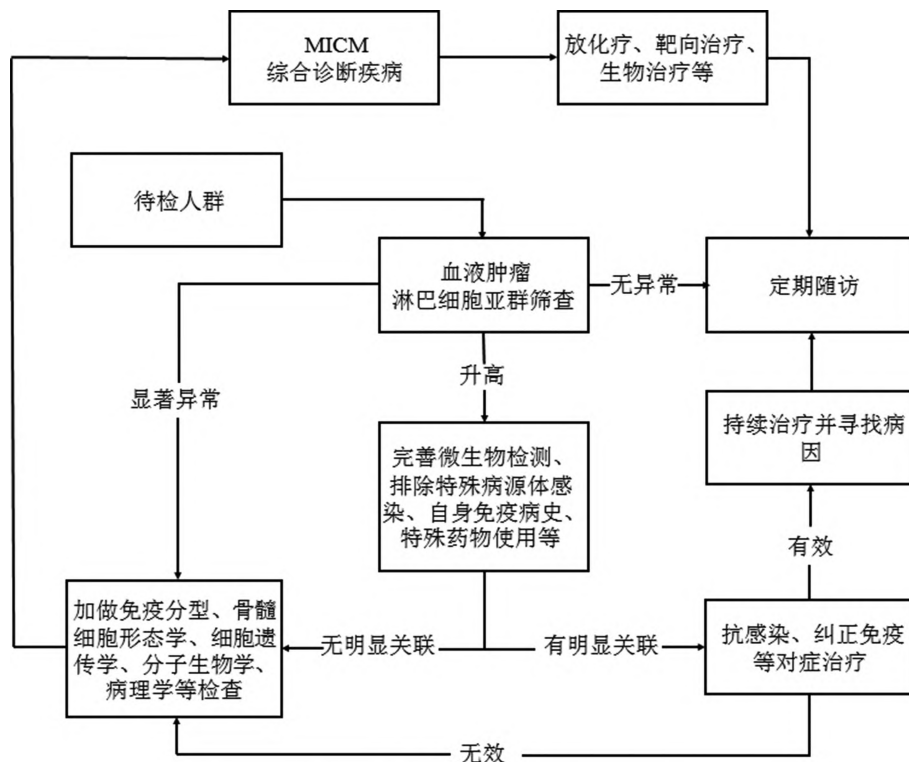
解(CR)率、无复发生存期(RFS)和总生存期(OS)呈正相关,而 Treg 的数量和比例与 CR 率、RFS 和 OS 呈负相关^[54-58]。在急性髓系白血病(AML)患者中,

NK 细胞数量和比例与 CR 率、RFS、OS 呈正相关^[59], NK 细胞数量减少的 AML 和多发性骨髓瘤(MM)可能有更差的预后^[60-61]。



注:A表示T淋巴细胞群比例增高;B表示B淋巴细胞群比例增高;C表示NK细胞群比例增高;D、E表示同一患者T、B、NK三群淋巴细胞比例之和小于95%,存在不表达CD3、CD19、CD16和CD56的淋巴细胞;F表示CD4⁺T、CD8⁺T淋巴细胞群比例大致正常;G表示CD4⁺T淋巴细胞群比例降低,CD8⁺T淋巴细胞群比例增高;H表示CD4⁺T淋巴细胞群比例增高,CD8⁺T淋巴细胞群比例降低;I表示中CD4⁺CD8⁺T淋巴细胞群比例增高;J表示CD4⁺CD8⁺T淋巴细胞群比例增高。

图1 血液肿瘤常见的淋巴细胞亚群改变



注:MICM表示形态学、免疫学、细胞遗传学及分子生物学分型。

图2 血液肿瘤淋巴细胞亚群筛查与随访路径

3.3 血液肿瘤合并感染风险预警 感染是血液肿瘤患者的常见并发症^[62],CD4⁺T淋巴细胞在免疫防御中发挥关键作用。当CD4⁺T淋巴细胞绝对计数<

500个/ μ L时,血液肿瘤患者机会性感染风险会大幅升高^[63]。CD4⁺T、CD8⁺T淋巴细胞数量低下的淋巴瘤患者,化疗后感染风险明显升高^[64]。初诊时 Treg

细胞比例升高的血液肿瘤患者,其住院期间感染率明显增加^[65]。

3.4 造血干细胞移植后免疫重建监测及 GVHD 预防

3.4.1 移植患者免疫重建监测 造血干细胞移植(HSCT)后造血能力持久恢复与免疫系统功能调节密切相关,主要表现为免疫细胞数量的增加和细胞功能状态的恢复^[66-67]。免疫重建受移植来源、移植数量与组分、预处理方案、胸腺功能等众多因素影响,但自体造血干细胞移植和异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)患者外周血中 TBNK、Treg 细胞的重建规律基本相似。NK 细胞恢复较快,一般移植后 2~3 周可恢复。CD3⁺CD8⁺T 淋巴细胞一般移植后 1~3 月逐渐恢复,CD3⁺CD4⁺T 淋巴细胞恢复通常需 1 年以上。CD3⁺CD19⁺B 淋巴细胞移植后恢复时间不定,短至 3 个月,长至 1 年半以上。Treg 细胞在移植早期通常比例非常低,移植晚期逐渐增多。

3.4.2 移植患者 GVHD 预防 GVHD 是 allo-HSCT 患者需要面临的重要挑战。发生 GVHD 的患者,其疾病及移植相关死亡率大幅上升,尽早判断是否发生排异反应及抢先治疗是决定移植成败的关键。高炎症状态是 GVHD 的主要特点^[68-69]。具有负调控炎症反应功能的 Treg 细胞随 GVHD 等级的增加呈下降趋势,有望成为预测急性 GVHD(发生于移植后 100 d 内)和慢性 GVHD(发生于移植 100 d 后)的特异性指标^[70-71]。同时,移植后 NK 细胞迅速增加会促使炎症因子的大量分泌,从而促进急性 GVHD 发生^[72-73]。因此 allo-HSCT 患者在早期植入阶段(输注后 2~4 周)、移植后早期阶段(输注后 1~3 月)、移植后晚期阶段(输注后 3 月以后)都建议行淋巴细胞亚群检测。

3.5 CAR-T 治疗患者的规范化管理和评估

3.5.1 CAR-T 细胞增殖监测 CAR-T 细胞免疫治疗目前已被用于治疗复发/难治性的血液肿瘤。定期监测 CAR-T 治疗患者体内的 CAR-T 细胞水平、肿瘤负荷、免疫功能(主要包括淋巴细胞亚群的比例和数量)和相关不良反应(细胞因子释放综合征、神经毒性等),是治疗后病情评估的重要手段^[74-75]。患者回输 CAR-T 细胞后,可通过 FCM 监测外周血中 CAR-T 细胞的比例和数量,结果报告中一般包括总 CAR-T 细胞(占淋巴细胞)、CD4⁺CAR-T 细胞(占 T 淋巴细胞)和 CD8⁺CAR-T 细胞(占 T 淋巴细胞)的比例和数量。有条件的实验室还可开展荧光定量聚合酶链反应法(qRT-PCR)监测 CAR-T 细胞增殖水平。多项临床试验数据显示,体内 CAR-T 细胞增殖水平与疗效显著正相关^[76-78]。

3.5.2 淋巴细胞亚群监测 淋巴亚群检测也被推荐与 CAR-T 细胞监测同时进行^[75]。有研究通过检测

患者 CAR-T 细胞回输后第 15 天的外周血淋巴细胞水平,发现低水平的淋巴细胞数($<0.67 \times 10^9/L$)是患者的不良预后因素,显著影响病情缓解^[79]。也有研究发现缓解患者 CAR-T 细胞回输 2 年后的 CD4⁺T 淋巴细胞数仍低于 $0.20 \times 10^9/L$ ^[80]。有研究者提出,具有中央记忆 T 细胞和干细胞样记忆 T 细胞表型的 CAR-T 细胞,在体内有更强的增殖能力及更持久的抗肿瘤效应^[80-81]。对于 CAR-T 细胞治疗的患者,有条件的情况下,可以进行 CAR-T 细胞的精细亚群分析和长期随访。

3.6 血液肿瘤患者药物治疗指导

3.6.1 CD20 单抗 CD20 单抗可靶向治疗 B 淋巴细胞型非霍奇金淋巴瘤,单次输注 CD20 单抗后 3 d 内,患者外周血 B 淋巴细胞可减少 90%^[82],多数患者这种剂量依赖性 B 细胞减少状态将持续 2~3 个月,一般 6 个月后患者外周血 B 淋巴细胞恢复^[83-85]。B 细胞是否完全清除可用于评估 CD20 单抗的治疗反应和疗效^[86-88]。若患者在使用 CD20 单抗治疗后,外周血 B 细胞计数未出现明显减少或无剂量依赖,提示患者对 CD20 单抗治疗低反应,则可考虑更换治疗方案^[89]。

3.6.2 免疫调节药物 (1)对于免疫功能严重受损的患者(经过放化疗治疗或合并 HIV 感染等)^[90-91],患者在治疗过程中发生严重感染的频率显著增加。当患者 CD4⁺T 细胞绝对计数小于 100 个/ μL 时,建议停用免疫抑制药,使用胸腺五肽^[92]等免疫增强剂,待患者免疫功能恢复后在进一步治疗。当小于 200 个/ μL 时,需注意免疫抑制药剂量。(2)对于移植及个体化免疫治疗患者,当 CD4⁺/CD8⁺细胞比值出现小于 0.2 时,建议停用免疫抑制药,而 CD4⁺/CD8⁺细胞比值小于 0.5 时,需谨慎用药,并密切关注患者免疫功能状态及感染情况。(3)对于治疗期间合并感染的患者,NK 细胞或 CD8⁺T 细胞绝对值及比例较治疗前明显升高^[93],提示可能伴有病毒感染,可为抗病毒药使用提供参考。

3.7 动态监测与随访时机的选择

3.7.1 建立基线,动态监测 淋巴细胞亚群检测结果受疾病状态、药物等因素影响,采用健康人群参考区间可能不能有效评估血液肿瘤患者免疫功能,建议建立患者个体化的淋巴细胞亚群检测结果的基线,并规律、动态的监测其变化趋势。有条件的单位,可在报告中呈现结果动态变化的趋势图。

3.7.2 初诊时患者的淋巴细胞亚群检测 血液肿瘤患者常伴有免疫功能失衡,细胞免疫功能往往处于免疫抑制状态,对肿瘤细胞的识别和杀伤能力下降^[94-95]。检测初诊时患者的淋巴细胞亚群,能有效判断患者免疫功能的初始状态。

3.7.3 放化疗、免疫治疗及靶向治疗患者的淋巴细

胞亚群监测与随访 放化疗、免疫治疗及靶向治疗期间患者淋巴细胞亚群可呈周期性改变^[96], 可通过检测患者每个周期治疗前后的淋巴细胞亚群变化, 来评估患者治疗期间免疫功能恢复情况及肿瘤复发和转移的风险。建议有条件的情况下, 在治疗结束后半年内每 3 个月跟踪检测, 半年后每 6 个月进行随访。

3.7.4 造血干细胞移植患者的淋巴细胞亚群监测与随访 建议造血干细胞移植后患者的淋巴细胞亚群

检测时间可在移植后第 14 天、第 21 天、1 个月、2 个月、3 个月、6 个月、1 年、2 年随访^[97-101]。

3.7.5 CAR-T 治疗患者的淋巴细胞亚群监测与随访 建议连续监测患者 CAR-T 细胞回输前 1 天、回输后第 4 天、第 7 天、第 14 天、第 28 天外周血淋巴细胞亚群变化情况, 及治疗后 2 个月、3 个月、6 个月随访。见图 3。

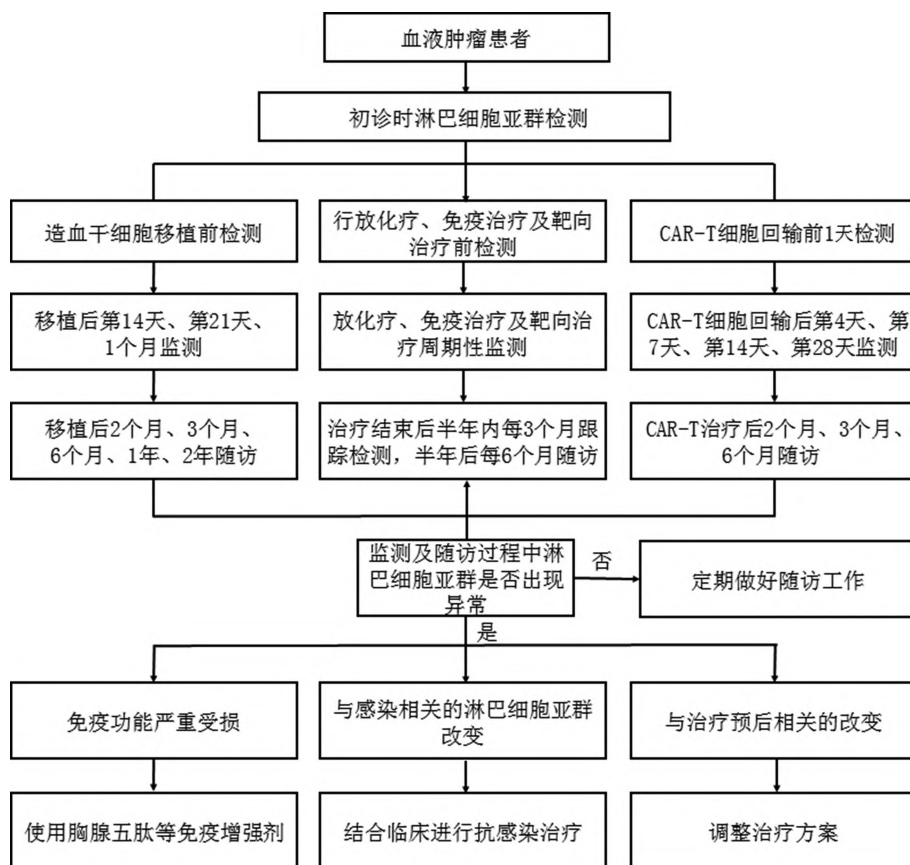


图 3 血液肿瘤淋巴细胞亚群检测与随访路径图

4 结 语

随着流式细胞术的广泛应用, 用于免疫功能评价的淋巴细胞亚群检测在临床已广泛开展, 通过 TBNK、Treg 这些指标, 可以评估血液肿瘤患者免疫状况, 为疾病诊断、分型, 治疗方案的选择、化疗后感染预防, 疾病转归预测等提供实验室依据, 以及为血液肿瘤患者的个性化治疗提供参考。

机体免疫功能受年龄、药物、感染、营养、生理等众多因素的影响, 存在较大的个体差异。机体免疫功能是动态变化的, 同一患者的不同疾病状态下淋巴细胞亚群检测结果也可能出现较大的波动。因此, 淋巴细胞亚群检测在参考范围的建立、报告结果解读等方面依然存在挑战。

针对血液肿瘤患者, 临床工作中需要建立患者个体化的淋巴细胞亚群基线水平, 动态监测淋巴细胞亚群结果的变化趋势, 并结合多种免疫功能检测指标,

综合分析患者的免疫状态, 为临床决策提供更加全面的参考。

淋巴细胞亚群检测在血液肿瘤中具有重要的临床意义和广泛的应用前景, 本共识的发布将有助于推动淋巴细胞亚群检测临床实践中的应用, 促进血液肿瘤的诊断、治疗和预后评估水平的提高, 期望能够为我国血液肿瘤的精准诊疗做出贡献。

专家组组长: 杨再林(重庆大学附属肿瘤医院)、武坤(昆明医科大学第一附属医院)、刘耀(重庆大学附属肿瘤医院)

执笔人(按姓氏汉语拼音排列): 陈双(重庆大学附属肿瘤医院)、程沈菊(昆明医科大学第一附属医院)、蒋亭亭(重庆大学附属肿瘤医院)、李轶勋(昆明医科大学第一附属医院)、刘耀(重庆大学附属肿瘤医院)、彭余(重庆大学附属肿瘤医院)、武坤(昆明医科大学第一附属医院)、杨再林(重庆大学附属肿瘤医院)

医院)

专家组成员(按姓氏汉语拼音排列):陈曼(北京陆道培医院)、陈朴(复旦大学附属中山医院)、池沛冬(中山大学肿瘤防治中心)、蒋能刚(四川大学华西医院)、李力(南部战区总医院)、李珍(南方医科大学南方医院)、李国盛(山东大学齐鲁医院)、李智伟(新疆维吾尔自治区人民医院)、刘耀(重庆大学附属肿瘤医院)、刘艳荣(北京大学人民医院)、马骁(苏州大学附属第一医院)、毛霞(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、倪万茂(浙江省人民医院)、冉隆荣(重庆大学附属肿瘤医院)、任方刚(山西医科大学第二医院)、王卉(河北燕达陆道培医院)、王慧君(中国医学科学院血液病医院)、王剑飏(上海交通大学附属瑞金医院)、翁香琴(上海交通大学附属瑞金医院)、吴丽娟(西部战区总医院)、吴雨洁(江苏省人民医院)、武坤(昆明医科大学第一附属医院)、徐翀(上海市临床检验中心)、杨军军(温州医科大学检验医学院)、杨顺娥(新疆医科大学附属肿瘤医院)、杨再林(重庆大学附属肿瘤医院)、岳保红(郑州大学第一附属医院)、张爱梅(中国科学技术大学附属第一医院/安徽省立医院)、张会来(天津医科大学肿瘤医院)、赵明宇(重庆大学附属肿瘤医院)、朱杰(大连医科大学附属第二医院)、朱莉(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、朱明清(苏州大学附属第一医院)、朱明霞(北京大学第三医院)、郑金城(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、周辉(湖南省肿瘤医院)

利益冲突:所有作者声明无利益冲突。

参考文献

- [1] BALLOW M, SANCHEZ-RAMON S, WALTER J E. Secondary immune deficiency and primary immune deficiency crossovers: hematological malignancies and autoimmune diseases[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 928062.
- [2] MAN S, HENLEY P. Chronic lymphocytic leukaemia: the role of T cells in a B cell disease[J]. *Br J Haematol*, 2019, 186(2): 220-233.
- [3] DUGGLEBY R C, MADRIGAL J A. Methods of detection of immune reconstitution and T regulatory cells by flow cytometry[J]. *Methods Mol Biol*, 2014, 1109: 159-186.
- [4] 吴巨峰, 李扬秋, 姚红霞, 等. 急性白血病患者化疗前后外周血 T 细胞亚群检测的临床意义[J]. *海南医学*, 2011, 22(1): 4-6.
- [5] SCHURCH C M, CARACCIO C, NOLTE M A. Diversity, localization, and (patho)physiology of mature lymphocyte populations in the bone marrow[J]. *Blood*, 2021, 137(22): 3015-3026.
- [6] SOGKAS G, ATSCHEKZEI F, ADRIAWAN I R, et al. Cellular and molecular mechanisms breaking immune tolerance in inborn errors of immunity[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(5): 1122-1140.
- [7] CHEN D S, MELLMAN I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle[J]. *Immunity*, 2013, 39(1): 1-10.
- [8] ROSENBERG S A. Progress in human tumour immunology and immunotherapy[J]. *Nature*, 2001, 411(6835): 380-384.
- [9] SRIVASTAVA P K. Immunotherapy of human cancer: lessons from mice[J]. *Nat Immunol*, 2000, 1(5): 363-366.
- [10] MA X, URAYAMA K, CHANG J, et al. Infection and pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2009, 42(2): 117-120.
- [11] BEHRENS E, TIMMERMAN A, YERKAN A, et al. Outcomes of COVID-19 infection in patients with hematologic malignancies[J]. *Blood*, 2020, 136(Suppl 1): S20-S21.
- [12] 冉隆荣, 薛宁, 王建容, 等. 恶性血液病患者外周血淋巴细胞亚群变化及其临床意义的研究[J]. 2019, 39(9): 50-57.
- [13] BEHL D, PORRATA L F, MARKOVIC S N, et al. Absolute lymphocyte count recovery after induction chemotherapy predicts superior survival in acute myelogenous leukemia[J]. *Leukemia*, 2006, 20(1): 29-34.
- [14] KANAKRY C G, HESS A D, GOCKE C D, et al. Early lymphocyte recovery after intensive timed sequential chemotherapy for acute myelogenous leukemia: peripheral oligoclonal expansion of regulatory T cells[J]. *Blood*, 2011, 117(2): 608-617.
- [15] LICHTENEGGER F S, LORENZ R, GELLHAUS K, et al. Impaired NK cells and increased T regulatory cell numbers during cytotoxic maintenance therapy in AML[J]. *Leuk Res*, 2014, 38(8): 964-969.
- [16] KRENN P W, HOFBAUER S W, PUCHER S, et al. ILK induction in lymphoid organs by a TNFalpha-NF-kappaB-regulated pathway promotes the development of chronic lymphocytic leukemia[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(8): 2186-2196.
- [17] QI J, LV X, CHEN J, et al. TNF-alpha increases the risk of bleeding in patients after CAR T-cell therapy: A bleeding model based on a real-world study of Chinese CAR T working party[J]. *Hematol Oncol*, 2022, 40(1): 63-71.
- [18] AL-KHATIB S M, ABDO N, AL-EITAN L N, et al. The Impact of IL-6 and IL-10 gene polymorphisms in diffuse large B-cell lymphoma risk and overall survival in an arab population: a case-control study [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(2): 382.
- [19] GOJO I, KARP J E. New strategies in acute myelogenous leukemia: leukemogenesis and personalized medicine[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(24): 6233-6241.
- [20] BRUSERUD O, GJERTSEN B T, FOSS B, et al. New strategies in the treatment of acute myelogenous leukemia (AML): in vitro culture of aml cells-the present use in experimental studies and the possible importance for

- future therapeutic approaches[J]. *Stem Cells*, 2001, 19(1):1-11.
- [21] DUELL J, LAMMERS P E, DJURETIC I, et al. Bispecific antibodies in the treatment of hematologic malignancies[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 106(4):781-791.
- [22] Baron F, STORB R. The immune system as a foundation for immunologic therapy and hematologic malignancies: a historical perspective[J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2006, 19(4):637-653.
- [23] JOHNSON N A, BOYLE M, BASHASHATI A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma; reduced CD20 expression is associated with an inferior survival[J]. *Blood*, 2009, 113(16):3773-3780.
- [24] PARK B G, PARK C J, JANG S, et al. Reconstitution of lymphocyte subpopulations after hematopoietic stem cell transplantation: comparison of hematologic malignancies and donor types in event-free patients[J]. *Leuk Res*, 2015, 39(12):1334-1341.
- [25] ANDO T, ISHIYAMA Y, TACHIBANA T, et al. Identification of lymphocyte subsets associated with outcomes in patients with hematological malignancy following allogeneic stem cell transplantation: a single institute study[J]. *Blood*, 2018, 132(Suppl 1):S2115.
- [26] LEONE S, RUBINO V, GIOVAZZINO A, et al. A study of the relationship between Treg levels and T Cell expansion in bone marrow of low risk MDS patients[J]. *Leuk Res*, 2017, 55(1):S113.
- [27] UKENA S N, GEFFERS R, BUCHHOLZ S, et al. Biomarkers for acute and chronic graft-versus-host disease in regulatory T cells[J]. *Transpl Immunol*, 2012, 27(4):179-183.
- [28] DURER S, DURER C, HOILAT G J, et al. Regulatory T cells for acute graft versus host disease prevention[J]. *Blood*, 2020, 136(Suppl 1):S8.
- [29] LI X, LI G, WU X, et al. Expression of regulatory $\gamma\delta$ T cells in patients with acute graft-versus-host disease[J]. *Blood*, 2016, 128(22):5784.
- [30] JANAKIRAM M, PAREEK V, CHENG H, et al. Immune checkpoint blockade in human cancer therapy: lung cancer and hematologic malignancies[J]. *Immunotherapy*, 2016, 8(7):809-819.
- [31] BRYAN L J, GORDON L I. Releasing the brake on the immune system; the PD-1 strategy for hematologic malignancies[J]. *Oncology (Williston Park)*, 2015, 29(6):431-439.
- [32] 中华人民共和国卫生部. WS/T 360-2011 流式细胞术检测外周血淋巴细胞亚群指南[S]. 北京: 中国标准出版社, 2011.
- [33] BANHAM A H. Cell-surface IL-7 receptor expression facilitates the purification of FOXP3(+) regulatory T cells[J]. *Trends Immunol*, 2006, 27(12):541-544.
- [34] LIU W, PUTNAM A L, XU-YU Z, et al. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4⁺ T reg cells[J]. *J Exp Med*, 2006, 203(7):1701-1711.
- [35] BOLDT A, KENTOUCHE K, FRICKE S, et al. Differences in FOXP3 and CD127 expression in Treg-like cells in patients with IPEX syndrome[J]. *Clin Immunol*, 2014, 153(1):109-111.
- [36] SEDDIKI N, SANTNER-NANAN B, MARTINSON J, et al. Expression of interleukin (IL)-2 and IL-7 receptors discriminates between human regulatory and activated T cells[J]. *J Exp Med*, 2006, 203(7):1693-1700.
- [37] SAISON J, DEMARET J, VENET F, et al. CD4⁺CD25⁺CD127⁻ assessment as a surrogate phenotype for FoxP3⁺ regulatory T cells in HIV-1 infected viremic and aviremic subjects[J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2013, 84(1):50-54.
- [38] YU N, LI X, SONG W, et al. CD4(+)CD25(+)CD127(low/-) T cells: a more specific Treg population in human peripheral blood[J]. *Inflammation*, 2012, 35(6):1773-1780.
- [39] COSSARIZZA A, CHANG H D, RADBRUCH A, et al. Guidelines for the use of flow cytometry and cell sorting in immunological studies (third edition)[J]. *Eur J Immunol*, 2021, 51(12):2708-3145.
- [40] CRAIG F E, FOON K A. Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms[J]. *Blood*, 2008, 111(8):3941-3967.
- [41] TANG G, YUAN X, LUO Y, et al. Establishing immune scoring model based on combination of the number, function, and phenotype of lymphocytes[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(10):9328-9343.
- [42] RUDOLF-OLIVEIRA R C, GONCALVES K T, MARTIGNAGO M L, et al. Determination of lymphocyte subset reference ranges in peripheral blood of healthy adults by a dual-platform flow cytometry method[J]. *Immunol Lett*, 2015, 163(1):96-101.
- [43] WONG W S, LO A W, SIU L P, et al. Reference ranges for lymphocyte subsets among healthy Hong Kong Chinese adults by single-platform flow cytometry[J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2013, 20(4):602-606.
- [44] WEI B, GUO Y, ZHANG L, et al. Reference ranges of T lymphocyte subsets by single-platform among healthy population in southwest China[J]. *BMC Immunol*, 2021, 22(1):80.
- [45] LIU W, XU J, PU Q, et al. The reference ranges and characteristics of lymphocyte parameters and the correlation between lymphocyte parameters and routine health indicators in adults from China[J]. *Immun Ageing*, 2022, 19(1):42.
- [46] XU K, MIAO L, CHEN W, et al. Establishment of the reference intervals of lymphocyte subsets for healthy Chinese Han adults and its influencing factors[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(19):1495.
- [47] 中华医学会健康管理学分会. TBNK 淋巴细胞检测在健

- 健康管理中的应用专家共识[J]. 中华健康管理学杂志, 2023, 17(2): 85-95.
- [48] 吴士及, 徐丽娟, 黄劲, 等. 健康成年人和儿童外周血淋巴细胞亚群参考区间的建立[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(5): 593-595.
- [49] 张宁, 邢国庆, 刘冬梅. Treg 细胞水平在不同分期非小细胞肺癌患者中的表达及其临床意义[J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(10): 1587-1590.
- [50] 陈赛英, 朱启江. 调节性 T 细胞以及 IL-10、INF- γ 在早期宫颈癌术后随访中的临床意义[J]. 现代医学, 2022, 50(1): 53-56.
- [51] XU D, WU Y, GAO C, et al. Characteristics of and reference ranges for peripheral blood lymphocytes and CD4⁺ T cell subsets in healthy adults in Shanxi province, north China[J]. J Int Med Res, 2020, 48(7): 300060520913149.
- [52] QIU J, ZHOU F, LI X, et al. Changes and clinical significance of detailed peripheral lymphocyte subsets in evaluating the immunity for cancer patients[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 209-219.
- [53] 第四军医大学西京医院, 中国医科大学附属第一医院, 复旦大学附属中山医院, 等. 临床实验室检验项目参考区间的制定[S]. 北京: 中国标准出版社, 2012.
- [54] 张司琪, 葛健, 夏瑞祥. 急性白血病患者外周血 T 细胞亚群、NK 细胞和调节性 T 细胞的检测及临床意义[J]. 安徽医科大学学报, 2016, 51(2): 218-221.
- [55] 张丹阳, 田登梅, 冯超, 等. 慢性髓系白血病患者外周血 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞检测的临床意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24(1): 22-25.
- [56] 陆春伟, 佟海侠, 陆美言. 急性白血病患者外周血淋巴细胞亚群和调节性 T 细胞的检测及临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18(11): 2230-2233.
- [57] 王韧, 刘佩佳, 闫永毅. 外周血 T 淋巴细胞亚群在白血病病情监测及疗效判定中的检测价值[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(3): 370-372.
- [58] 乔文斌. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者外周血 T 淋巴细胞亚群与 NK 细胞检测的临床意义[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2011.
- [59] 张玉玲, 梁艳, 俞钟, 等. 成人急性白血病患者外周血 T 细胞亚群、NK 细胞动态监测[J]. 赣南医学院学报, 2020, 40(1): 40-44.
- [60] WILLIAMS P, BASU S, GARCIA-MANERO G, et al. The distribution of T-cell subsets and the expression of immune checkpoint receptors and ligands in patients with newly diagnosed and relapsed acute myeloid leukemia [J]. Cancer, 2019, 125(9): 1470-1481.
- [61] 宋斌, 万楚成, 张王刚, 等. 多发性骨髓瘤患者外周 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞比值与预后关系[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(1): 119-121.
- [62] 杨雨霞, 刘文洁, 孙倩, 等. NK 细胞绝对值对初诊慢性粒细胞白血病慢性期患者 TKI 治疗反应的预测价值[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2020, 40(7): 991-995.
- [63] DONG Q, LI G, FOZZA C, et al. Levels and clinical significance of regulatory B cells and T cells in acute myeloid leukemia[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 7023168.
- [64] JAMAL E, AZMY E, AYED M, et al. Clinical impact of percentage of natural killer cells and natural killer-like T cell population in acute myeloid leukemia[J]. J Hematol, 2020, 9(3): 62-70.
- [65] PARK Y, LIM J, KIM S, et al. The prognostic impact of lymphocyte subsets in newly diagnosed acute myeloid leukemia[J]. Blood Res, 2018, 53(3): 198-204.
- [66] PIPEROGLOU C, LARID G, VALLENTIN B, et al. Innate lymphoid cell recovery and occurrence of GvHD after hematopoietic stem cell transplantation[J]. J Leukoc Biol, 2022, 111(1): 161-172.
- [67] RUBIO M T, MOREIRA-TEIXEIRA L, BACHY E, et al. Early posttransplantation donor-derived invariant natural killer T-cell recovery predicts the occurrence of acute graft-versus-host disease and overall survival[J]. Blood, 2012, 120(10): 2144-2154.
- [68] CHEN S, ZEISER R. Novel biomarkers for outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Front Immunol, 2020, 11: 1854.
- [69] PACZESNY S. Discovery and validation of graft-versus-host disease biomarkers [J]. Blood, 2013, 121(4): 585-594.
- [70] MAGENAU J M, QIN X, TAWARA I, et al. Frequency of CD4(+)CD25(hi)FOXP3(+) regulatory T cells has diagnostic and prognostic value as a biomarker for acute graft-versus-host-disease[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2010, 16(7): 907-914.
- [71] WANG W, HONG T, WANG X, et al. Newly found peacekeeper: potential of CD8⁺ Tregs for graft-versus-host disease[J]. Front Immunol, 2021, 12: 764786.
- [72] RUSSO A, OLIVEIRA G, BERGLUND S, et al. NK cell recovery after haploidentical HSCT with posttransplant cyclophosphamide: dynamics and clinical implications[J]. Blood, 2018, 131(2): 247-262.
- [73] SIMONETTA F, ALVAREZ M, NEGRIN R S. Natural killer cells in graft-versus-host-disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. Front Immunol, 2017, 8: 465.
- [74] DEMARET J, VARLET P, TRAUET J, et al. Monitoring CAR T-cells using flow cytometry[J]. Cytometry B Clin Cytom, 2021, 100(2): 218-224.
- [75] 中国中西医结合学会检验医学专业委员会. 流式细胞术在嵌合抗原受体-T 细胞免疫治疗相关检验中的应用专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2022, 45(8): 790-801.
- [76] ZHANG J, HU Y, YANG J, et al. Non-viral, specifically targeted CAR-T cells achieve high safety and efficacy in B-NHL[J]. Nature, 2022, 609(7926): 369-374.
- [77] ZHANG X, LU X A, YANG J, et al. Efficacy and safety of anti-CD19 CAR T-cell therapy in 110 patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia with high-risk features [J]. Blood Adv, 2020, 4(10): 2325-2338.
- [78] WESTIN J R, KERSTEN M J, SALLES G, et al. Efficacy

- and safety of CD19-directed CAR-T cell therapies in patients with relapsed/refractory aggressive B-cell lymphomas: Observations from the JULIET, ZUMA-1, and TRANSCEND trials[J]. *Am J Hematol*, 2021, 96(10): 1295-1312.
- [79] BANSAL R, NOVO M, AL S A, et al. Peak absolute lymphocyte count after CAR-T infusion predicts clinical response in aggressive lymphoma[J]. *Am J Hematol*, 2022, 97(7): E241-E244.
- [80] CASTELLA M, CABALLERO-BANOS M, ORTIZ-MA LDONADO V, et al. Point-of-care CAR T-Cell production (ARI-0001) using a closed semi-automatic bioreactor: experience from an academic phase I clinical trial[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 482.
- [81] BLAESCHKE F, STENGER D, KAEUFERLE T, et al. Induction of a central memory and stem cell memory phenotype in functionally active CD4(+) and CD8(+) CAR T cells produced in an automated good manufacturing practice system for the treatment of CD19(+) acute lymphoblastic leukemia[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2018, 67(7): 1053-1066.
- [82] ONRUST S V, LAMB H M, BALFOUR J A. Rituximab [J]. *Drugs*, 1999, 58(1): 79-88.
- [83] EVANS R, SALAMA A D. Update on rituximab; an established treatment for all immune-mediated kidney diseases? [J]. *Nephron Clin Pract*, 2014, 126(3): 97-109.
- [84] REGAZZI MB, IACONA I, AVANZINI MA, et al. Pharmacokinetic behavior of rituximab; a study of different schedules of administration for heterogeneous clinical settings[J]. *Ther Drug Monit*, 2005, 27(6): 785-792.
- [85] GOLAY J, SEMENZATO G, RAMBALDI A, et al. Lessons for the clinic from rituximab pharmacokinetics and pharmacodynamics[J]. *MAbs*, 2013, 5(6): 826-837.
- [86] DASS S, RAWSTRON A C, VITAL E M, et al. Highly sensitive B cell analysis predicts response to rituximab therapy in arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(10): 2993-2999.
- [87] GRIGORIADOU S, CHOWDHURY F, PONTARINI E, et al. B cell depletion with rituximab in the treatment of primary Sjogren's syndrome; what have we learnt? [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2019, 118(3): 217-224.
- [88] MEMON A B, JAVED A, CAON C, et al. Long-term safety of rituximab induced peripheral B-cell depletion in autoimmune neurological diseases[J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e190425.
- [89] BERGANTINI L, D'ALESSANDRO M, CAMELI P, et al. Effects of rituximab therapy on B cell differentiation and depletion[J]. *Clin Rheumatol*, 2020, 39(5): 1415-1421.
- [90] GYURKOCZA B, SANDMAIER B M. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation; one size does not fit all[J]. *Blood*, 2014, 124(3): 344-353.
- [91] WYEN C, JENSEN B, HENTRICH M, et al. Treatment of AIDS-related lymphomas; rituximab is beneficial even in severely immunosuppressed patients[J]. *AIDS*, 2012, 26(4): 457-464.
- [92] WOLF E, MILAZZO S, BOEHM K, et al. Thymic peptides for treatment of cancer patients[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 2011(2): CD003993.
- [93] PERSING D H, PRENDERGAST F G. Infection, immunity, and cancer [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 1999, 123(11): 1015-1022.
- [94] WANG Y Y, ZHOU N, LIU H S, et al. Circulating activated lymphocyte subsets as potential blood biomarkers of cancer progression[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(14): 5086-5094.
- [95] 唐军. 恶性血液病患者化疗前后 TBNK 淋巴细胞亚群的检测及其临床意义[J]. *当代医学*, 2017, 23(21): 162-163.
- [96] HOU H, LUO Y, TANG G, et al. Dynamic changes in peripheral blood lymphocyte subset counts and functions in patients with diffuse large B cell lymphoma during chemotherapy[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 282.
- [97] BOSCH M, KHAN F M, STOREK J. Immune reconstitution after hematopoietic cell transplantation[J]. *Curr Opin Hematol*, 2012, 19(4): 324-335.
- [98] PETERSEN S L. Alloreactivity as therapeutic principle in the treatment of hematologic malignancies. Studies of clinical and immunologic aspects of allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning[J]. *Dan Med Bull*, 2007, 54(2): 112-139.
- [99] HUTTUNEN P, TASKINEN M, SIITONEN S, et al. Impact of very early CD4(+) /CD8(+) T cell counts on the occurrence of acute graft-versus-host disease and NK cell counts on outcome after pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2015, 62(3): 522-528.
- [100] 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): e130026.
- [101] GRESS R E, MILLER J S, BATTIWALLA M, et al. Proceedings from the national cancer institute's second international workshop on the biology, prevention, and treatment of relapse after hematopoietic stem cell transplantation; part I. biology of relapse after transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19(11): 1537-1545.

(收稿日期: 2023-04-28 修回日期: 2023-05-06)

(本文编辑: 周丽 张耀元)