

造血干细胞移植后自然杀伤细胞的重建及其临床意义

杨楠¹, 谷振阳², 高春记²

¹南开大学医学院, 天津 300071; ²解放军医学院 / 解放军总医院 血液科, 北京 100853

摘要: 自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞是机体固有免疫系统中一种具有细胞毒作用的免疫细胞, 同时也是造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 后最早恢复的淋巴细胞。NK 细胞具有早期识别并清除病毒感染细胞和肿瘤细胞的功能, 同时也是连接固有免疫和适应性免疫的桥梁。HSCT 后 NK 细胞的重建水平与移植患者预后、移植物抗宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD)、感染密切相关。本文主要介绍近年来 HSCT 后 NK 细胞重建的研究进展及其临床意义。

关键词: 造血干细胞移植; 自然杀伤细胞; 免疫重建; 移植物抗宿主病

中图分类号: R 617 **文献标志码:** A **文章编号:** 2095-5227(2016)11-1186-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.2095-5227.2016.11.018

网络出版时间: 2016-08-10 11:04 **网络出版地址:** http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20160810.1104.002.html

Post-HSCT reconstitution of natural killer cells and its clinical significance

YANG Nan¹, GU Zhenyang², GAO Chunji²

¹Medical College of Nankai University, Tianjin 300071, China; ²Department of Hematology, Chinese PLA Medical School & Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: GAO Chunji. Email: gaochunji@hotmail.com

Abstract: Natural killer (NK) cell is one of cytotoxic lymphocytes of the innate immune defense system and the first lymphocyte recovered after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). NK cells can recognize and lyse virally infected or malignant cells directly, and they also perform as an important link between innate and adaptive immune system. Post-HSCT reconstitution of NK cells is strongly associated with microbial infection, GVHD and/or relapse. Here, we review advances in NK cell recovery after allo-HSCT in recent years and its clinical significance.

Keywords: hematopoietic stem cell transplantation; natural killer cells; immune reconstitution; graft-versus-host disease

近 30 年来, 异基因造血干细胞移植的应用日益增多。自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞是移植后最早恢复的淋巴细胞, 数量上通常在移植后 1~2 个月恢复正常水平。NK 细胞是机体固有免疫系统的一种淋巴细胞, 可分泌细胞因子, 其细胞毒作用不依赖抗原刺激, 对机体抵抗感染和恶性肿瘤起重要作用^[1]。根据 NK 细胞表面 CD56 表达的不同, 可将人类 NK 细胞分为 2 个亚群: 主要存在于次级淋巴组织的 CD56^{bright} 亚群和主要存在于外周血的 CD56^{dim} 亚群。目前普遍认为 CD56^{bright} 亚群主要负责细胞因子的分泌, 而 CD56^{dim} 亚群兼具细胞毒作用及分泌细胞因子的作用^[2-4]。移植后早期 NK 细胞的快速重建以 CD56^{bright}、CD16^{dim} 细胞的扩增为主^[5-6], 但在移植后 1 年内逐渐下降到正常水平^[6-7]。目前认为, 移植后 NK 细胞的重建在感染、移植物抗宿主病、移植物抗肿瘤作用以及适应性免疫的重建中有重要作用^[5]。本文就近年来异基因造血干细胞移植后 NK 细胞的重建机制及其临床意义作一综述。

1 异基因造血干细胞移植后 NK 细胞重建机制

1.1 数量重建 NK 细胞在异基因造血干细胞移植后的快速重建主要是基于 CD56^{bright} 细胞的扩增^[6], 重建速度与移植物类型、供者人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 匹配程度、不同预处理方案相关。总体上移植后 NK 细胞虽然在 1 个月左右就完成了数量上的恢复, 但早期以不成熟的 NKG2A⁺CD56^{bright} NK 细胞为主, 而成熟 NK 细胞在移植后的恢复需要约半年。Eissens 等^[8]在对成人全身照射 (total body irradiation, TBI) 后 HLA 相合异基因造血干细胞移植研究中发现, CD34 阳性分选组在移植后 1 个月 NK 细胞绝对数量达到移植前水平, 其中不成熟的 CD56^{bright} NK 细胞占优势; CD3/19 阴性分选组在移植后 14 d NK 细胞已经达到移植前水平, 且 CD56^{bright} NK 细胞的优势不像 CD34 组那么明显。后者 NK 细胞数量重建更快, 且更早出现较成熟的 NK 细胞, 可能原因是 CD3/19 组移植物中 NK 细胞和 CD34⁺ 细胞更多。Pical-Izard 等^[9]对成人降低强度预处理 (reduced-intensity conditioning, RIC) 后 HLA 相合异基因造血干细胞移植的研究中发现, 移植后 CD56^{bright} NK 细胞比例在移植后第 6 个月降至正常水平, 而 CD56^{dim} NK 细胞在移植后第 4 个月上升到正常水平, 与血缘供者组相比, 无关供者组移植后 NK 细胞数量在低水平的持续时间更长。Jacobson 等^[10]在对成人 RIC 后脐带血移植和外周血造血干细胞移植的研究中发现, 移植后 NK 细胞数量迅速恢复到正常水平, 脐带

收稿日期: 2016-06-13

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81270642)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (81270642)

作者简介: 杨楠, 女, 硕士。研究方向: 血液病学。Email: yangnan200984@sina.cn

通信作者: 高春记, 硕士, 主任医师, 教授, 博士生导师。Email: gaochunji@hotmail.com

血移植组NK细胞数量持续高于外周血组。Park等^[11]发现成人异基因造血干细胞移植后NK细胞数量在移植后1个月恢复到正常水平,且CD56^{bright}CD16⁻NK细胞数量较移植前高。朱明霞等^[12]发现成人造血干细胞移植后3个月NK细胞数量恢复到正常水平,且在异基因移植组和自体移植组之间无明显差异。儿童HLA相合外周血造血干细胞去T细胞和B细胞移植后,NK细胞数量在第30天达到正常水平,CD56^{bright}NK细胞的重建呈现出与成人相似的趋势^[13]。Bae等^[14]在对儿童异基因造血干细胞移植的研究中发现,92%的患者在移植后3个月NK细胞恢复到正常水平。Charrier等^[7]在对儿童脐带血移植和骨髓移植的比较研究中发现,外周血NK细胞数量在移植后1个月可达到正常水平,在移植后3个月、9个月、12个月脐带血移植组NK细胞数量显著高于骨髓移植组。此外Pfeiffer等^[15]对儿童TBI后CD3/19阴性分选半相合造血干细胞移植的研究发现,与正常供者CD56^{dim}NK细胞相比,移植后CD56^{dim}NK细胞NKG2A和CD62L的表达上升,NKG2D的表达下降,提示了这群NK细胞是由CD56^{bright}NK细胞成熟而来。

1.2 功能重建 NK细胞能够直接杀伤感染或恶变的细胞,还可以通过分泌细胞因子和趋化因子来调节适应免疫。作为移植后最早重建的淋巴细胞,NK细胞功能的重建在移植抗肿瘤中起着重要的作用,尤其是对髓系白血病。然而移植后早期NK细胞杀伤和细胞因子分泌功能的重建是否同步目前不完全清楚^[4]。总的来说,移植后NK细胞杀伤能力和趋化因子分泌功能的重建快于细胞因子分泌功能的重建。Pfeiffer等^[15]在对儿童半相合异基因造血干细胞移植的研究中发现,NK细胞对K562细胞的杀伤作用在移植后第50天已经恢复到正常供者水平,此外抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity,ADCC)在移植后14 d显著增强。Eissens等^[8]发现与CD34阳性分选组相比,移植后第14天CD3/19阴性分选组NK细胞的细胞毒作用更强,且高于正常供者,并且在移植后1年内持续高于正常供者水平。Foley等^[4]发现造血干细胞或脐带血移植后,NK细胞的细胞毒作用较IFN- γ 分泌能力重建快,提出NK细胞功能的恢复可能存在T细胞依赖性。Pical-Izard等^[9]发现,成人RIC后HLA相合异基因造血干细胞移植后半年内,NK细胞对K562细胞的脱颗粒能力、趋化因子MIP-1 β 的分泌与正常供者无差异,然而TNF- α 和IFN- γ 分泌能力直到移植后6个月仍然低于正常供者,且无关相合供者组细胞因子分泌能力又低于血缘相合供者组。目前细胞因子的分泌能力重建较慢是否受到GVHD预防用药的影响仍存在争议^[9]。

1.3 抑制性和激活性受体重建 NK细胞的细胞毒作用和细胞因子分泌功能的获得需要经过“驯化(education)”,但目前普遍认为NK细胞抑制性受体与自身配体结合后NK细胞才获得功能,这一过程发生的确切时间、地点目前并不清楚^[4]。NK细胞抑制性受体主要包括杀伤细胞免疫球蛋白样受体(killer cell immunoglobulin like receptors, KIR)家族、C型凝集素受体(C-type lectin receptor)家族、免疫球蛋白样

转录物(immunoglobulin like transcripts, ILT)家族以及P75/AIRM、IRp60、LAIR-1等;激活性受体主要包括杀伤细胞免疫球蛋白样受体家族、C型凝集素受体家族、自然杀伤细胞毒受体(natural cytotoxicity receptors, NCR)、NKG2D以及其他一些共受体例如CD16、CD2、LFA-1、2B4、NKp80、CD69、CD40配体。其中KIR识别经典的HLA-I类分子,C型凝集素受体识别HLA-E,NKG2D识别MICA、MICB、ULBP分子,NCR家族和ILT家族的配体仍有待进一步发现。NK细胞的激活取决于激活和抑制性受体所传递的信号之间的平衡^[4]。NK细胞的激活对移植后的感染、复发和GVHD密切相关,但目前对NK细胞激活性和抑制性受体重建的研究结果不统一。

NK细胞的重建是以CD94:NKG2A/C阳性NK细胞为先导的^[8,16]。在HLA相合异基因造血干细胞移植中,Foley等^[4]发现与正常供者相比,在移植后半年KIR⁻NKG2A⁺NK细胞显著增高,KIR⁺NKG2A⁻细胞减少。Eissens等^[8]随后也发现移植后1个月,NK细胞亚群以高表达CD94:NKG2A/C和低表达KIR为特点,此外KIR3DL1⁺NK细胞在移植后最先达到正常供者水平,但此后逐渐下降,KIR2DL2/3⁺和KIR2DL1⁺NK细胞在移植后逐渐上升且KIR2DL2/3⁺NK细胞重建较快。此外移植后表达NKG2D、NKp30或NKp44的NK细胞与正常供者相比并没有明显差异,而NKp46的表达高于正常供者。总的来说NK细胞都迅速表达所有的KIRs,但KIR2DL1/S1表达重建恢复的较慢,可能需要1年^[8-9]。Stern等^[17]发现在半相合移植中,移植后早期>95%的NK细胞表达NKG2A,在受者体内,单一KIR阳性细胞的重建顺序为KIR2DL/S2/3,KIR3DL/S1,KIR2DL/S1,这种重建模式与体外造血前体细胞KIR的获得一致,此外与受者细胞丢失HLA-C2、Bw4相比,丢失HLA-C1的移植能使患者获得更高的无病生存率。Pfeiffer等^[15]在儿童半相合去T细胞和B细胞造血干细胞移植中发现,不管受者是哪种KIR配体,KIR2DL2/3⁺NK亚群移植后的重建速度均较其他亚群快。然而Pérez-Martínez等^[13]对儿童非清髓预处理后半相合外周血造血干细胞移植进行分析发现,抑制性KIR受体(KIR2DL1,KIR2DL2,KIR3DL1)直到移植后90 d都低表达,尤其是KIR2DL2/3;NKp44,NKp46在第30、60、90天都低于正常供者,NKp30在第60天高于供者水平,NKG2D水平在移植早期就恢复至供者水平。

2 NK细胞重建在造血干细胞移植中的临床意义

2.1 NK细胞重建与预后 越来越多的证据表明淋巴细胞重建水平与移植预后密切相关。Bühlmann等^[18]发现成人异基因造血干细胞移植后30 d NK细胞数量>150/ μ l的患者有较低的移植相关死亡率。Yamamoto等^[19]对成人异基因脐带血移植后NK细胞重建与预后进行了分析,发现高CD56组的两年总体生存率明显高于低CD56组,两年非复发死亡率明显低于后者。Servais等^[20]发现不相合异基因造血干细胞移植后高NK细胞水平与低死亡风险有关。荷兰乌特勒之大学医学中心发现儿童异基因造血干细胞移植后90 d内NK细胞重建较快的患者呈现出死亡率减少的趋势^[21]。Reuff

等^[22]发现,成人浆细胞骨髓瘤患者自体造血干细胞移植后1个月,NK细胞计数 $>100/\mu\text{l}$ 者有更长的无进展生存期。Huttunen等^[23]发现异基因造血干细胞移植后的儿童患者中,第32天NK细胞数量 $>120/\mu\text{l}$ 的患者有较高的3年无病生存率,较低的3年复发率和移植相关死亡率。Pical-Izard等^[9]分析了成人HLA相合移植后1个月没有发生不良事件的患者,其中分泌TNF- α 的NK细胞比例高的患者1年总体生存率明显高于比例低的患者,1年复发率则显著低于后者,而复发患者分泌TNF- α 的NK细胞比例显著低于没有复发的患者。此外CD107a⁺NK细胞比例低的患者复发率明显高于比例高的患者,且在复发患者中CD107a⁺NK细胞比例也显著低于没有复发的患者。

2.2 NK细胞重建与GVHD 移植宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)目前仍然是影响异基因造血干细胞移植成功率的重要因素。目前已知确认的GVHD危险因素是HLA相合程度,而GVHD的诊断、治疗主要依靠临床表现。生物标记物对移植后早期高风险GVHD患者的识别、及时采取严密监视和预防、预测治疗反应以及预后尤为重要。目前急性GVHD生物标记物主要包括以下3类:MicroRNAs、免疫细胞、蛋白质组^[24]。在免疫细胞中,NK细胞被认为具有抑制GVHD的作用,可清除受者的抗原提呈细胞和供者的同种异体反应性T细胞^[5],Perugia骨髓移植中心的一系列半相合移植的研究显示,急性髓系白血病患者KIR-配体不匹配与减少GVHD的发生有关^[25]。Pical-Izard等^[9]发现,随着NK细胞重建水平(尤其是细胞因子分泌能力和杀伤功能)的提高,GVHD发生率呈下降趋势。Kim等^[26]发现,成人异基因造血干细胞移植后NK细胞重建延迟与急性GVHD有关。Kim等^[27]也发现移植后NK细胞数量可作为急性GVHD的预测指标。但Yamamoto等^[19]发现,高CD56组和低CD56组患者中II、III级急性GVHD发生率没有明显差异,高CD57组和低CD57组患者中II、III级急性GVHD发生率也没有明显区别。NK细胞重建水平与移植后GVHD发生的关系以及NK细胞能否作为GVHD生物标记物指导GVHD的防治和预后仍需要进一步研究。

2.3 NK细胞重建与感染 感染是移植后主要的并发症之一。Stuehler等^[28]对成人HLA相合异基因造血干细胞移植后NK重建水平与侵袭性曲霉菌病的关系进行了分析,他们发现移植后NK细胞重建水平与可能存在或已经证实发生的侵袭性曲霉菌病有关。在移植后没有发生侵袭性曲霉菌病的患者中,NK细胞数量在移植后30d恢复到正常水平,而在可能存在或已经证实发生了侵袭性曲霉菌病的患者中NK细胞直到移植后180d都没有达到正常水平。移植后NK细胞针对曲霉菌的增殖能力降低,其中发生GVHD者较未发生GVHD者更低。此外,侵袭性曲霉菌病得到良好控制的患者NK细胞的数量高于控制不佳的患者。他们还发现部分患者在发生侵袭性曲霉菌病之前呈现出较低的NK细胞数量,NK细胞数量 $<200/\mu\text{l}$ 与移植后可能存在或已经证实发生的侵袭性曲霉菌病有关,且部分患者NK细胞的数量随着病灶的缩小而增高,因此他们认为,移植后NK

细胞的重建水平或许可以指导侵袭性曲霉菌病的预防和治疗。人类巨细胞病毒在人群中通常导致无症状感染,但在移植后的病人中可以导致发病甚至死亡。NK细胞数量和功能的有效重建可能与减少巨细胞病毒感染有关^[9]。另一方面人类巨细胞病毒感染或再激活可以促进NK细胞向成熟的KIR⁺NKG2A⁻表型分化^[29-30]。这种成熟的NK细胞表现出抗肿瘤、抗病毒双重作用,在KIR不匹配的半相合造血干细胞移植中可使病人获益^[29]。

3 结语

NK细胞是移植后最早恢复的淋巴细胞,数量上可在移植后1个月左右恢复至正常供者水平,但早期以KIR⁻NKG2A⁺CD56^{high}表型的不成熟NK细胞为主,而成熟NK细胞恢复需要约半年,功能上细胞杀伤能力和趋化因子分泌能力较细胞因子分泌能力重建得快,但NK细胞激活性受体和抑制性受体的重建目前报道尚不统一。干细胞来源、预处理方式等不同使NK细胞移植后重建不尽相同,NK细胞重建水平与患者预后、GVHD以及感染相关,但不是唯一影响因素。NK细胞重建单独或联合其他因素对异基因造血干细胞移植方式的选择、临床并发症的防治和预测结局有一定指导意义,但还需要进一步研究。

参考文献

- Mayol K, Biajoux V, Marvel J, et al. Sequential desensitization of CXCR4 and S1P5 controls natural killer cell trafficking [J]. *Blood*, 2011, 118 (18): 4863-4871.
- Björkström NK, Riese P, Heuts F, et al. Expression patterns of NKG2A, KIR, and CD57 define a process of CD56dim NK-cell differentiation uncoupled from NK-cell education [J]. *Blood*, 2010, 116 (19): 3853-3864.
- Moretta L. Dissecting CD56dim human NK cells [J]. *Blood*, 2010, 116 (19): 3689-3691.
- Foley B, Cooley S, Verneris MR, et al. NK cell education after allogeneic transplantation: dissociation between recovery of cytokine-producing and cytotoxic functions [J]. *Blood*, 2011, 118 (10): 2784-2792.
- Bosch M, Khan FM, Storek J. Immune reconstitution after hematopoietic cell transplantation [J]. *Curr Opin Hematol*, 2012, 19 (4): 324-335.
- Seggewiss R, Einsele H. Immune reconstitution after allogeneic transplantation and expanding options for immunomodulation: an update [J]. *Blood*, 2010, 115 (19): 3861-3868.
- Charrier E, Cordeiro P, Brito RM, et al. Reconstitution of maturing and regulatory lymphocyte subsets after cord blood and BMT in children [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48 (3): 376-382.
- Eissens DN, Schaap NP, Preijers FW, et al. CD3+/CD19+-depleted grafts in HLA-matched allogeneic peripheral blood stem cell transplantation lead to early NK cell cytolytic responses and reduced inhibitory activity of NKG2A [J]. *Leukemia*, 2010, 24 (3): 583-591.
- Pical-Izard C, Crocchiolo R, Granjeaud S, et al. Reconstitution of natural killer cells in HLA-matched HSCT after reduced-intensity conditioning: impact on clinical outcome [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21 (3): 429-439.
- Jacobson CA, Turki AT, McDonough SM, et al. Immune reconstitution after double umbilical cord blood stem cell transplantation: comparison with unrelated peripheral blood stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012, 18 (4): 565-574.

- 11 Park BG, Park CJ, 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.
- 12 Zhu MX, Wan WL, Li HS, et al. Early immune reconstitution after hematopoietic stem cell transplantation [J] . *Beijing Da Xue Xue Bao*, 2016, 48 (3) : 515-522.
- 13 Pérez-Martínez A, González-Vicent M, Valentín J, et al. Early evaluation of immune reconstitution following allogeneic CD3/CD19-depleted grafts from alternative donors in childhood acute leukemia [J] . *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47 (11) : 1419-1427.
- 14 Bae KW, Kim BE, Koh KN, et al. Factors influencing lymphocyte reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children [J] . *Korean J Hematol*, 2012, 47 (1) : 44-52.
- 15 Pfeiffer MM, Feuchtinger T, Teltschik HM, et al. Reconstitution of natural killer cell receptors influences natural killer activity and relapse rate after haploidentical transplantation of T- and B-cell depleted grafts in children [J] . *Haematologica*, 2010, 95 (8) : 1381-1388.
- 16 Giebel S, Dziaczkowska J, Czerw T, et al. Sequential recovery of NK cell receptor repertoire after allogeneic hematopoietic SCT [J] . *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45 (6) : 1022-1030.
- 17 Stern M, De Angelis C, Urbani E, et al. Natural killer-cell KIR repertoire reconstitution after haploidentical SCT [J] . *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45 (11) : 1607-1610.
- 18 Bühlmann L, Buser AS, Cantoni N, et al. Lymphocyte subset recovery and outcome after T-cell replete allogeneic hematopoietic SCT [J] . *Bone Marrow Transplant*, 2011, 46 (10) : 1357-1362.
- 19 Yamamoto W, Ogusa E, Matsumoto K, et al. Recovery of natural killer cells and prognosis after cord blood transplantation [J] . *Leuk Res*, 2013, 37 (11) : 1522-1526.
- 20 Servais S, Lengline E, Porcher R, et al. Long-term immune reconstitution and infection burden after mismatched hematopoietic stem cell transplantation [J] . *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20 (4) : 507-517.
- 21 Bartelink IH, Belitser SV, Knibbe CA, et al. Immune reconstitution kinetics as an early predictor for mortality using various hematopoietic stem cell sources in children [J] . *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19 (2) : 305-313.
- 22 Rueff J, Medinger M, Heim D, et al. Lymphocyte subset recovery and outcome after autologous hematopoietic stem cell transplantation for plasma cell myeloma [J] . *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20 (6) : 896-899.
- 23 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.
- 24 Paczesny S. Discovery and validation of graft-versus-host disease biomarkers [J] . *Blood*, 2013, 121 (4) : 585-594.
- 25 Zhao XY, Chang YJ, Huang XJ. Conflicting impact of alloreactive NK cells on transplantation outcomes after haploidentical transplantation : do the reconstitution kinetics of natural killer cells create these differences? [J] . *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17 (10) : 1436-1442.
- 26 Kim HO, Oh HJ, Lee JW, et al. Immune reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children : a single institution study of 59 patients [J] . *Korean J Pediatr*, 2013, 56 (1) : 26-31.
- 27 Kim SY, Lee H, Han MS, et al. Post-Transplantation Natural Killer Cell Count : A Predictor of Acute Graft-Versus-Host Disease and Survival Outcomes After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation [J/OL] . [http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2152-2650\(16\)30118-5](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2152-2650(16)30118-5).
- 28 Stuehler C, Kuenzli E, Jaeger VK, et al. Immune reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and association with occurrence and outcome of invasive aspergillosis [J] . *J Infect Dis*, 2015, 212 (6) : 959-967.
- 29 della Chiesa M, Falco M, Muccio L, et al. Impact of HCMV infection on NK cell development and function after HSCT [J] . *Front Immunol*, 2013, 4 : 458.
- 30 Della Chiesa M, Falco M, Bertaina A, et al. Human cytomegalovirus infection promotes rapid maturation of NK cells expressing activating killer Ig-like receptor in patients transplanted with NKG2C-/- umbilical cord blood [J] . *J Immunol*, 2014, 192 (4) : 1471-1479.