doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2507009

论著·临床研究

儿童单倍体造血干细胞移植后发生慢性移植物抗宿主病的免疫动力学特征与预测因素分析

唐冉冉[1,2] 赵宇阳[1] 李越[3] 周小辉[3] 陈诗杨[1] 段秋悦[1] 彭冬[1]
邝雅贤[1] 罗丽萍[1] 刘四喜[3] 付笑迎[1]

（1.深圳市儿童医院检验科，广东深圳 518038；2.重庆医科大学检验医学院，重庆 400016；
3.深圳市儿童医院血液肿瘤科，广东深圳 518038）

［摘要］**目的** 探讨单倍体异基因造血干细胞移植术后患儿慢性移植物抗宿主病（chronic graft versus host disease, cGVHD）的免疫学特征及预测因子，为早期干预提供依据。**方法** 回顾性分析64例单倍体造血干细胞移植患儿的临床及实验室数据，检测外周血淋巴细胞亚群、免疫球蛋白及补体系统关键成分，通过单因素及多因素logistic回归分析筛选预测因子。**结果** cGVHD组（n=37）的辅助/诱导T淋巴细胞百分比、补体C3水平显著高于非cGVHD组（n=27），B细胞和自然杀伤细胞百分比显著低于非cGVHD组，差异均有统计学意义（P<0.05）。多因素logistic回归分析显示，辅助/诱导T淋巴细胞百分比（OR=1.144，P=0.012）与补体C3水平（OR=29.758，P=0.037）是cGVHD发生的独立预测因素。**结论** cGVHD的发生与T细胞稳态失衡、B细胞功能耗竭及补体系统异常激活密切相关。辅助性T淋巴细胞百分比和补体C3水平可作为cGVHD发生的潜在预测指标。

［中国当代儿科杂志，2026，28（6）：736-743］

［关键词］慢性移植物抗宿主病；单倍体造血干细胞移植；淋巴细胞亚群；体液免疫；免疫重建；儿童

Immune dynamics and predictive factors for chronic graft versus host disease following haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children

TANG Ran-Ran, ZHAO Yu-Yang, LI Yue, ZHOU Xiao-Hui, CHEN Shi-Yang, DUAN Qiu-Yue, PENG Dong, KUANG Ya-Xian, LUO Li-Ping, LIU Si-Xi, FU Xiao-Ying. Department of Laboratory Medicine, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518038, China (Fu X- Y, Email: xiaoying_fu@foxmail.com)

Abstract: Objective To investigate the immunological characteristics and predictive factors of chronic graft-versus-host disease (cGVHD) in children after haploidentical allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Haplo-HSCT) to provide a basis for early intervention. **Methods** A retrospective analysis was conducted on clinical and laboratory data of 64 children undergoing Haplo-HSCT. Peripheral blood lymphocyte subsets, immunoglobulins, and key components of the complement system were measured. Univariable and multivariable logistic regression analyses were used to identify predictors. **Results** The percentage of helper/inducer T lymphocytes and complement C3 levels were significantly higher in the cGVHD group (n=37) compared to the non-cGVHD group (n=27) (P<0.05), while the percentages of B cells and natural killer (NK) cells were significantly lower (P<0.05). Multivariate logistic regression identified the percentage of helper/inducer T lymphocytes (OR=1.144, P=0.012) and complement C3 level (OR=29.758, P=0.037) as independent predictors of cGVHD. **Conclusions** The development of cGVHD is closely associated with T-cell homeostasis imbalance, B-cell functional exhaustion, and abnormal activation of the complement system. The percentage of helper/inducer T lymphocytes and complement C3 levels may serve as potential predictive indicators for cGVHD occurrence. **[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2026, 28(6): 736-743]**

Key words: Chronic graft-versus-host disease; Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation; Lymphocyte

［收稿日期］2025-07-02；［接受日期］2026-03-23
［基金项目］深圳市科技创新委员会基础研究面上项目（JCYJ20210324142201004）。
［作者简介］唐冉冉，女，本科生。
［通信作者］付笑迎，女，副主任技师。Email：xiaoying_fu@foxmail.com。

subset; Humoral immunity; Immune reconstitution; Child

造血干细胞移植（hematopoietic stem cell transplantation, HSCT）是治疗多种儿童血液系统疾病和免疫缺陷的有效手段[1]，其中单倍体异基因HSCT（haploidentical HSCT, haplo-HSCT）因供体来源广泛而成为临床重要选择[2]。慢性移植物抗宿主病（chronic graft versus host disease, cGVHD）作为移植后的主要并发症，显著影响患儿的长期生存质量和预后[3-4]。儿童cGVHD的免疫动力学特征与成人存在显著差异[5]，但其具体机制尚未完全阐明，单倍体移植背景下儿童cGVHD的免疫特征及预测模型研究仍缺乏系统性探索。

免疫细胞亚群和体液免疫指标的动态变化与cGVHD的发生发展密切相关[6-8]。cGVHD患儿一般会表现出免疫重建的异常状态，如T细胞亚群的不均衡、调节性T细胞功能的缺失以及B细胞百分比异常降低[9-11]。通过系统分析患者外周血或者靶器官中特定T细胞亚群比例的失衡，并联合体液免疫指标，有望建立起更灵敏的早期预警模型，从而提高cGVHD的临床管理质量[10, 12-13]。

本研究以64例进行haplo-HSCT的患儿为对象，通过纵向分析淋巴细胞亚群和体液免疫指标的动态变化，结合单因素及多因素logistic回归模型，旨在揭示儿童cGVHD的免疫学特征，以及cGVHD发生的预测因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究纳入2023年1月—2024年12月在深圳市儿童医院行haplo-HSCT的64例患儿作为研究对象。依据是否发生cGVHD分为非cGVHD组（27例）和cGVHD组（37例）。为与本研究队列的历史诊断记录保持一致，cGVHD的诊断标准采用2014年美国国立卫生研究院专家共识[14]。纳入标准：（1）患儿所需数据齐全，年龄3~17岁；（2）均在深圳市儿童医院进行过haplo-HSCT。排除标准：患儿所需的临床资料不完整或患儿不符合本次研究的目的。本研究经深圳市儿童医院伦理委员会批准［初始批件号：深儿医伦审（科研）202004804号，2020年；2023—2024年研究阶段沿用最新跟踪审查批件号：深儿医伦审（科研）202004806号］，并获得患儿监护人的知情同意。

1.2 预处理方案

行haplo-HSCT患儿采用的预处理是基于移植后环磷酰胺（cyclophosphamide, Cy）的脐血辅助单倍体移植方案，即硫唑嘌呤+羟基脲+Cy+白消安+塞替派+氟达拉滨+抗胸腺细胞球蛋白（anti-human thymocyte globulin, ATG）。硫唑嘌呤3 mg/（kg·d）（移植前2~3个月开始用，预处理前停用），羟基脲30 mg/（kg·d）（移植前2~3个月开始用，预处理前停用），Cy 50 mg/（kg·d）×2 d（−8 d、−7 d），白消安3.2~4.0 mg/（kg·d）×3 d（−6 d~−4 d），塞替派10 mg/（kg·d）×1 d（−3 d），氟达拉滨40 mg/（m^2·d）×5 d（−6 d~−2 d），ATG 1 mg/（kg·d）×3 d（−3 d~−1 d）。输注骨髓/外周血造血干细胞（单个核细胞数>20×10^8/kg）或输注无关脐血（0/+1 d）。Cy 50 mg/（kg·d）（+3 d），Cy 50 mg/（kg·d）（+4 d），他克莫司（如无移植物抗宿主病表现，移植术后12个月起缓慢减量至术后约18个月停用）（+6 d开始）；吗替麦考酚酯30~45 mg/（kg·d）（+6 d~+30 d）。具体剂量和使用方法根据患者的具体情况进行个性化调整，以确保治疗的有效性和安全性。

1.3 临床资料收集

本研究采用单中心回顾性队列研究设计，从深圳市儿童医院电子病历及检验信息系统（HIS和LIS系统）收集符合纳入标准的患儿临床信息，是否发生cGVHD及发生时间、部位、分级依据《慢性移植物抗宿主病（cGvHD）诊断与治疗中国专家共识（2021年版）》[15]和《慢性移植物抗宿主病（cGvHD）诊断与治疗中国专家共识（2024年版）》[4]。cGVHD相关并发症及病毒感染情况以移植术后100 d至2025年2月期间患者的具体临床情况进行评估。实验室检测指标包括淋巴细胞亚群6项、体液免疫功能指标。

鉴于cGVHD患儿在HSCT后到确诊的中位时长为244 d，为保证研究设计科学合理以及两组时间具有可比性，非cGVHD组的相应实验室指标检测时间点选定为移植后244 d前后。为探究cGVHD的免疫学演变特点及其对治疗的反应效应，研究针对cGVHD组和非cGVHD组患者的实验室检测指标进行多时间点的动态监测：（1）cGVHD发生前（确诊前末次检测）；（2）cGVHD发生时（确诊当天）；（3）cGVHD治疗后（确诊后实行免疫抑制治疗3个月时的检测结果）。

1.4 统计学分析

采用SPSS 27.0进行统计分析，GraphPad Prism 9用于数据可视化。符合正态分布且方差齐性的计量资料以均值 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，组间比较采用两样本 t 检验，cGVHD组时序性比较采用重复测量方差分析；非正态分布的计量资料以中位数（四分位数间距）［M（P_{25}，P_{75}）］表示，组间比较采用Mann-Whitney U检验，cGVHD组时序性比较采用Friedman检验。

采用单因素logistic回归分析筛选cGVHD发生的潜在危险因素（P<0.05），并用Bonferroni法校正多重比较结果。将统计学显著的变量纳入多因素logistic回归分析，并构建受试者操作特征曲线（receiver operating characteristic curve, ROC曲线）评估预测价值。检验水准 α=0.05，双侧检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 cGVHD患儿人口学特征及临床特征

共纳入64例患儿，37例（58%）发生cGVHD，其中男性20例（54%），女性17例（46%）。年龄方面，3~<6岁6例（16%），6~≤9岁17例（46%），9岁以上14例（38%），其中6~≤9岁儿童阳性者居多。在患儿的基本疾病方面，重型地中海贫血29例（78%），先天免疫缺陷病3例（8%），丙酮酸激酶缺乏性贫血2例（5%），白血病2例（5%），重型再生障碍性贫血1例（3%）。在HLA匹配位点上，5个匹配位点有17例（46%），6个匹配位点有15例（41%），7个匹配位点、8个匹配位点及未知各有1例、2例、2例，分别占3%、5%、5%，与进行移植术患儿整体情况相符。34例（92%）患者在移植过程中采用了脐带血，26例（70%）使用间充质干细胞，14例（38%）进行血浆置换，35例（95%）使用ATG。

cGVHD患儿的临床特征见表1。从进行移植术到患儿发生cGVHD的中位发生时间为移植后244（168，352）d。在受累器官分布方面，大部分患儿存在多个部位的明显受累，膀胱、肝脏、眼部、口腔各1例，肠道、肺部各2例，血液7例（19%），皮肤9例（24%），其余患儿未明确诊断发生部位。在并发症方面，细胞因子释放综合征1级居多，占65%（24例）；电解质紊乱发生率较高，达81%（30例）。

表1 cGVHD患儿的临床特征

移植患儿情况	例数 (%)
出血性膀胱炎	9(24)
植入综合征	15(41)
侵袭性真菌病	6(16)
肝功能异常	19(51)
腹泻	18(49)
口腔黏膜炎	15(41)
电解质紊乱	30(81)
肝窦阻塞综合征	6(16)
病毒感染（HCMV, EBV, BK, JC）	17(46)
细胞因子释放综合征	
1级	24(65)
2级	6(16)
3级	3(8)
cGVHD发生后的治疗	
美罗华	1(3)
甲泼尼龙	1(3)
西罗莫司	4(11)
他克莫司	4(11)
二联	16(43)
三联	5(14)
多联	5(14)
用药情况不明	1(3)

注：［HCMV］人巨细胞病毒；［EBV］EB病毒；［BK］BK多瘤病毒；［JC］JC多瘤病毒；［cGVHD］慢性移植物抗宿主病。

2.2 Haplo-HSCT术后患儿外周血淋巴细胞亚群指标变化分析

Haplo-HSCT术后患儿外周血淋巴细胞亚群比较，cGVHD组的辅助/诱导T淋巴细胞百分比、$CD4^+T/CD8^+T$比值显著高于非cGVHD组（P<0.05），而B淋巴细胞百分比、抑制/细胞毒T淋巴细胞计数和自然杀伤细胞（natural killer cell, NK细胞）计数显著低于非cGVHD组（P<0.05），其余指标在两组之间差异无统计学意义（P>0.05）。见表2。

cGVHD组患儿外周血淋巴细胞亚群的时序性比较显示，辅助/诱导T淋巴细胞百分比、辅助/诱导T淋巴细胞计数以及$CD4^+T/CD8^+T$比值在发生前显著低于治疗后（P<0.05）。此外，$CD4^+T/CD8^+T$比值在cGVHD发生时显著低于治疗后（P<0.05）。见表3。

表2　淋巴细胞亚群六项的组间比较　［M（P_{25}，P_{75}）］

变量	非cGVHD组 (n=27)	cGVHD组 (n=37)	Z值	P值
总T淋巴细胞百分比 (%)	59(48, 71)	64(54, 75)	1.525	0.132
辅助/诱导T淋巴细胞百分比 (%)	16(14, 20)	23(16, 29)	−3.188	0.001
抑制/细胞毒T淋巴细胞百分比 (%)	40(26, 48)	36(27, 45)	0.391	0.697
B淋巴细胞百分比 (%)	20.67(13.77, 26.32)	15.36(0.62, 22.48)	−2.338	0.019
NK细胞百分比 (%)	14.88(10.36, 20.48)	14.32(10.55, 27.21)	−0.517	0.610
淋巴细胞计数 (个/μL)	1 673(1 369, 2 250)	1 015(425, 2 127)	−1.819	0.069
总T淋巴细胞计数 (个/μL)	1 007(797, 1 232)	515(300, 1 232)	−1.366	0.174
辅助/诱导T淋巴细胞计数 (个/μL)	272(209, 344)	228(121, 440)	−0.897	0.374
抑制/细胞毒T淋巴细胞计数 (个/μL)	559(450, 787)	328(161, 757)	−1.992	0.046
B淋巴细胞计数 (个/μL)	335(238, 521)	254(5, 464)	−1.808	0.071
NK细胞计数 (个/μL)	247(137, 450)	156(110, 237)	−2.039	0.041
$CD4^+T/CD8^+T$	0.39(0.29, 0.66)	0.61(0.39, 0.99)	−2.338	0.019

表3　淋巴细胞亚群六项在cGVHD阳性组内时序性比较　（n=37）

变量	cGVHD发生前	cGVHD发生时	cGVHD治疗后	F/χ^2值	P值
总T淋巴细胞百分比 ($\bar{x} \pm s$, %)	62 ± 15	64 ± 15	67 ± 15	3.010	0.056
辅助/诱导T淋巴细胞百分比 [$M(P_{25}, P_{75})$, %]	19(13, 25)	23(15, 29)	25(19, 32)[a]	20.350	<0.001
抑制/细胞毒T淋巴细胞百分比 ($\bar{x} \pm s$, %)	37 ± 17	37 ± 16	37 ± 15	0.869	0.424
B淋巴细胞百分比 [$M(P_{25}, P_{75})$, %]	12.44(0.89, 24.41)	11.14(0.51, 21.77)	13.90(0.52, 25.56)	0.321	0.852
NK细胞百分比 [$M(P_{25}, P_{75})$, %]	17.94(8.97, 27.94)	17.40(10.55, 27.21)	13.08(9.30, 21.15)	4.168	0.124
淋巴细胞计数 [$M(P_{25}, P_{75})$, 个/μL]	949(472,1 710)	863(419, 1 836)	940(565, 1 861)	1.465	0.481
总T淋巴细胞计数 [$M(P_{25}, P_{75})$, 个/μL]	554(260, 1 241)	494(295, 1 140)	620(357, 1 316)	1.677	0.432
辅助/诱导T淋巴细胞计数 [$M(P_{25}, P_{75})$, 个/μL]	180(85, 314)	165(109, 386)	257(101, 494)[a]	13.390	0.001
抑制/细胞毒T淋巴细胞计数 [$M(P_{25}, P_{75})$, 个/μL]	342(153, 697)	324(161, 667)	306(203, 736)	0.295	0.863
B淋巴细胞计数 [$M(P_{25}, P_{75})$, 个/μL]	197(8, 317)	121(2, 393)	111(2, 419)	0.688	0.709
NK细胞计数 [$M(P_{25}, P_{75})$, 个/μL]	183(105, 229)	155(102, 230)	145(87, 230)	0.321	0.852
$CD4^+T/CD8^+T$ [$M(P_{25}, P_{75})$]	0.59(0.28, 0.81)	0.60(0.39, 0.82)	0.80(0.40, 0.95)[b]	20.280	<0.001

注：a示与cGVHD发生前组比较，P<0.05；b示与cGVHD发生时组比较，P<0.05。［NK细胞］自然杀伤细胞。

2.3　Haplo-HSCT术后患儿外周血体液免疫指标变化分析

Haplo-HSCT术后患儿外周血体液免疫的组间比较显示，cGVHD组的补体C3水平显著高于非cGVHD组（P=0.004），其余指标差异无统计学意义，见表4。

表4　体液免疫的组间比较　［M（P_{25}，P_{75}）］

变量	非cGVHD组 (n=27)	cGVHD组 (n=37)	Z值	P值
IgG (g/L)	9.75(8.00, 12.45)	9.50(7.38, 12.60)	−0.597	0.556
IgM (g/L)	0.49(0.29, 0.70)	0.36(0.12, 0.72)	−1.164	0.248
IgA (g/L)	0.64(0.28, 1.19)	0.46(0.19, 1.02)	−0.806	0.425
补体C3 (g/L)	1.10(0.99, 1.22)	1.28(1.11, 1.45)	−2.849	0.004
补体C4 (g/L)	0.29(0.24, 0.37)	0.31(0.27, 0.38)	−1.052	0.297

注：［IgG］免疫球蛋白G；［IgM］免疫球蛋白M；［IgA］免疫球蛋白A。

2.4　基于免疫指标进行cGVHD发生的单一危险因素分析

单因素logistic回归分析结果显示，在17项免疫指标中，辅助/诱导T淋巴细胞百分比和补体C3水平与cGVHD风险相关，且校正后仍有统计学意义（P<0.05）。$CD4^+T/CD8^+T$比值显示潜在关联

（*OR*=8.233，*P*=0.034），但校正后 *P*=0.055，无统计学意义。其余 14 项指标均未显示显著相关性（P^a>0.05）。见表5。

表5　免疫指标与cGVHD发生风险的单因素logistic回归分析及多重检验校正

变量	*B*	*SE*	Wald χ^2	*P*	*OR*	95%*CI*	P^a
总T淋巴细胞百分比	0.025	0.017	2.231	0.135	1.026	0.992~1.060	0.156
辅助/诱导T淋巴细胞百分比	0.148	0.049	9.078	0.003	1.159	1.053~1.276	0.001
抑制/细胞毒T淋巴细胞百分比	−0.007	0.017	0.157	0.692	0.993	0.961~1.027	0.664
B淋巴细胞百分比	−0.040	0.021	3.678	0.055	0.961	0.922~1.001	0.063
NK细胞百分比	0.009	0.022	0.171	0.679	1.009	0.967~1.053	0.703
淋巴细胞计数	0.000	0.000	1.651	0.199	1.000	0.999~1.000	0.196
总T淋巴细胞计数	−0.001	0.000	1.992	0.158	0.999	0.999~1.000	0.136
辅助/诱导T淋巴细胞计数	0.000	0.001	0.106	0.745	1.000	0.998~1.003	0.773
抑制/细胞毒T淋巴细胞计数	−0.001	0.001	3.676	0.055	0.999	0.997~1.000	0.039
B淋巴细胞计数	−0.001	0.001	1.927	0.165	0.999	0.997~1.001	0.201
NK细胞计数	−0.002	0.002	1.652	0.199	0.998	0.995~1.001	0.151
$CD4^+T/CD8^+T$	2.108	0.993	4.503	0.034	8.233	1.175~57.699	0.055
IgG	−0.021	0.076	0.075	0.784	0.980	0.845~1.136	0.788
IgM	−0.028	0.455	0.004	0.951	0.972	0.398~2.374	0.952
IgA	−0.183	0.388	0.222	0.637	0.833	0.389~1.783	0.643
补体C3	4.154	1.507	7.603	0.007	1.508	1.118~2.035	0.003
补体C4	3.143	2.771	1.287	0.257	23.171	0.102~5 287.195	0.256

注：a示Bonferroni法校正多重比较；P^a为校正后*P*值。［NK细胞］自然杀伤细胞；［IgG］免疫球蛋白G；［IgM］免疫球蛋白M；［IgA］免疫球蛋白A。

2.5　基于免疫指标进行cGVHD发生的多因素logistic回归分析

在单因素分析的基础上，通过调整变量间的相互影响，筛选出辅助/诱导T淋巴细胞百分比和补体C3水平这2个独立预测因子进行多因素logistic回归分析。结果显示，辅助/诱导T淋巴细胞百分比（*OR*=1.144，*P*=0.012）与补体C3水平（*OR*=29.758，*P*=0.037）是cGVHD发生的独立预测因素。见表6。

表6　cGVHD发生风险的多因素logistic回归分析

变量	*B*	*SE*	Wald χ^2	*P*	*OR*	95%*CI*
辅助/诱导T淋巴细胞百分比	0.135	0.053	6.378	0.012	1.144	1.031~1.270
补体C3	3.393	1.626	4.352	0.037	29.758	1.228~721.081
常数项	−6.355	2.109	9.077	0.003	0.002	–

注：所有变量均为连续变量。

2.6　不同指标预测Haplo-HSCT术后发生cGVHD的ROC曲线分析

在以上研究的基础上绘制ROC曲线，结果如图1及表7。单独观察每个因素对分类的性能，显示辅助/诱导T淋巴细胞百分比曲线的AUC更大，该因素在单独使用时的分类能力相对较强。将多因素logistic回归分析中存在统计学意义的指标辅助/诱导T淋巴细胞百分比和补体C3进行多因素拟合分析，得出AUC值（0.784，95%*CI*：0.666~0.902，*P*<0.001）高于单因素中最高的AUC值（0.735），因素组合产生协同效应，增强了分类能力。

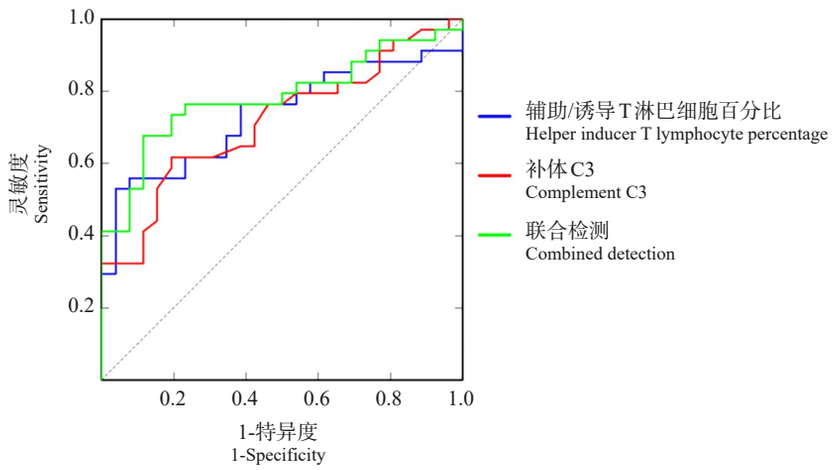


图1　辅助/诱导T淋巴细胞、补体C3及联合检测对cGVHD诊断价值的ROC曲线

表7　外周血辅助/诱导T淋巴细胞百分比与补体C3水平对疾病诊断价值的ROC曲线分析

变量	AUC (95%*CI*)	约登指数	最佳临界值	灵敏度	特异度	*P*值
辅助/诱导T淋巴细胞百分比 (%)	0.735 (0.607~0.864)	0.491	22.495	0.529	0.962	0.002
补体C3 (g/L)	0.716 (0.586~0.846)	0.425	1.245	0.618	0.808	0.004
联合检测	0.784 (0.666~0.902)	0.561	0.601	0.676	0.885	<0.001

注：［AUC］曲线下面积。

3　讨论

cGVHD作为移植后的主要并发症，显著影响患者的生存质量。本研究显示，从进行移植术到患儿发生cGVHD的中位发生时间为244（168，352）d，与既往报道的儿童cGVHD发病时间窗基本吻合[16-17]。从受累器官看，皮肤（24%）和血液系统（19%）是最常见的靶器官，与成人cGVHD的器官受累谱存在一定差异，反映了儿童患者独特的免疫病理特征[18-19]。

cGVHD组的辅助/诱导T淋巴细胞百分比、$CD4^+T/CD8^+T$比值及补体C3水平均显著高于非cGVHD组，而B淋巴细胞百分比、抑制/细胞毒T淋巴细胞计数和NK细胞计数显著低于非cGVHD组，预示cGVHD的发生可能与T细胞的过度活化及B细胞功能抑制相关。辅助/诱导T淋巴细胞在免疫反应中起着调节和辅助的作用，活化的辅助/诱导T淋巴细胞，尤其是Th1和Th17亚群，可分泌促炎因子（如γ干扰素、白细胞介素-17），介导组织炎症和损伤，其过度活化可能导致免疫反应的异常增强，从而引发cGVHD[20-22]。B淋巴细胞百分比的显著降低表明B细胞在cGVHD患者中受到抑制，B细胞是体液免疫的重要组成部分，负责产生抗体，其功能的抑制可能导致体液免疫缺陷，使患者更容易感染[23]。NK细胞计数的降低可能与cGVHD患者的免疫监视功能受损有关，NK细胞在抗病毒和抗肿瘤免疫中发挥重要作用，其功能的降低可能增加患者对感染和肿瘤的易感性[24]。补体C3水平的升高可能通过激活C3a/C5a趋化通路，促进炎症细胞向靶器官浸润，放大皮肤、肝脏及肺等靶器官的炎症级联与纤维化反应。另外，补体C3可通过负向调控调节性T细胞的增殖与分化，衰减Th17细胞介导的免疫应答，打破免疫耐受平衡，最终加速同种异体移植物的排斥反应进程[25-26]。

辅助/诱导T淋巴细胞百分比、辅助/诱导T淋巴细胞计数以及$CD4^+T/CD8^+T$比值在cGVHD发生前显著低于治疗后，表明患者在发生前处于免疫抑制状态，治疗后$CD4^+T/CD8^+T$比值升高，患者的免疫功能得到了一定程度的恢复，机体的免疫功能趋于稳态。$CD4^+T/CD8^+T$比值在cGVHD发生时显著低于治疗后，这是由于cGVHD是一种自身免疫性疾病，移植物中的免疫细胞攻击宿主组织引发炎症反应，该过程可能引发一系列细胞因子的释放，这些细胞因子会影响T淋巴细胞的分化和功能，抑制/细胞毒T细胞的过度活化和增殖，发挥更强的免疫杀伤作用，从而使$CD4^+T/CD8^+T$比值降低。

单因素 logistic 回归分析显示，辅助/诱导 T 淋巴细胞百分比及补体 C3 水平是 cGVHD 发生的预测因素，$CD4^+T/CD8^+T$ 比值虽显示潜在关联，但经 Bonferroni 校正后 *P* 值（0.055）略高于显著性阈值，这可能与本研究的样本量有限有关。多因素 logistic 回归进一步证实，辅助/诱导 T 淋巴细胞百分比与补体 C3 水平是 cGVHD 发生的独立预测因素，补体 C3 的 *OR* 值较单因素分析有所下降，但仍处于较高水平，提示补体系统在 cGVHD 发病中可能扮演“上游”促炎的角色，其激活可能通过放大炎症级联反应、促进抗原提呈及 T 细胞活化等途径参与 cGVHD 的发生发展。ROC 曲线分析进一步评估了上述指标的预测效能。单独分析时，辅助/诱导 T 淋巴细胞百分比的 AUC 为 0.735，分类能力优于补体 C3。将两者联合纳入多因素拟合模型后，AUC 提升至 0.784（*95%CI*：0.666~0.902，*P*<0.001），提示两种指标联合应用可产生协同效应，显著增强对 cGVHD 风险的预测能力。基于上述发现，监测并早期干预 $CD4^+T$ 细胞增殖及补体激活，可能通过抑制 Th1/Th17 极化及减轻组织损伤双重通路，从而降低 cGVHD 的发生风险。

本文针对儿童群体报道补体 C3 与 cGVHD 的关联，儿童的免疫系统发育尚未完全成熟，其功能随年龄的变化而波动，可能与成人存在功能或调控差异，导致补体相关标志物的预测价值不同[27-28]。另外，本研究为单中心回顾性分析，纳入样本量有限。样本量可能限制了部分亚组分析的统计效力，影响了结果的普遍性，未来需要在更大规模、多中心的前瞻性队列研究中进一步验证本研究的发现。综上，cGVHD 的发生与 T/B/NK 细胞异常及补体激活密切相关，辅助/诱导 T 淋巴细胞百分比和补体 C3 有望成为儿童 haplo-HSCT 后 cGVHD 的潜在早期预测指标。

作者贡献声明：唐冉冉负责数据收集和分析、论文撰写和修改；赵宇阳负责数据核对和绘图；李越、周小辉、刘四喜负责临床诊断及治疗；陈诗杨、段秋悦、彭冬、邝雅贤和罗丽萍负责实验室检测；付笑迎负责研究设计、论文审阅与修改，以及经费支持。

利益冲突声明：所有作者声明无利益冲突。

［参 考 文 献］

[1] Khaddour K, Hana CK, Mewawalla P. Hematopoietic Stem Cell Transplantation[M]//StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.

[2] 冯媛, 李建勇, 缪扣荣. 单倍体造血干细胞移植研究进展[J]. 国际输血及血液学杂志, 2019, 42(6): 508-513. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-419X.2019.06.008.

[3] Shah R, Murphy D, Logue M, et al. Multidisciplinary management of morbidities associated with chronic graft-versus-host disease[J]. Clin Hematol Int, 2024, 6(4): 74-88. PMID: 39469117. PMCID: PMC11514143. DOI: 10.46989/001c.124926.

[4] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 慢性移植物抗宿主病诊断与治疗中国专家共识（2024 年版）[J]. 中华血液学杂志, 2024, 45(8): 713-726. DOI: 10.3760/cma.j.cn121090-20240611-00217.

[5] Cuvelier GDE, Li A, Drissler S, et al. "Age related differences in the biology of chronic graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation"[J]. Front Immunol, 2020, 11: 571884. PMID: 33193355. PMCID: PMC7641628. DOI: 10.3389/fimmu.2020.571884.

[6] 宋娜, 孙鸣, 祁闪闪, 等. 儿童异基因造血干细胞移植后细胞免疫重建的临床研究[J]. 临床儿科杂志, 2022, 40(5): 388-394. DOI: 10.12372/jcp.2022.21e1384.

[7] 杜园园. Tph 细胞在人慢性移植物抗宿主病中的表达及相关性研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2022.

[8] 陈小湧, 张小然, 赖兴强, 等. B 淋巴细胞亚群在间质干细胞治疗慢性移植物抗宿主病中的作用机制研究[Z]. 广州: 中山大学, 2021.

[9] Schultz KR, Kariminia A, Ng B, et al. Immune profile differences between chronic GVHD and late acute GVHD: results of the ABLE/PBMTC 1202 studies[J]. Blood, 2020, 135(15): 1287-1298. PMID: 32047896. PMCID: PMC7146024. DOI: 10.1182/blood.2019003186.

[10] 杜雨轩, 王平, 葛晓军, 等. 慢性移植物抗宿主病患者免疫细胞亚群分选的表面标志组合策略[J]. 第三军医大学学报, 2021, 43(21): 2331-2336. DOI: 10.16016/j.1000-5404.202108057.

[11] 李玉芳. 异基因造血干细胞移植后免疫重建的研究[J]. 临床医学进展, 2023, 13(12): 19206-19213. DOI: 10.12677/ACM.2023.13122703..

[12] Lawitschka A, Gueclue ED, Januszko A, et al. National institutes of health-defined chronic graft-vs. -host disease in pediatric hematopoietic stem cell transplantation patients correlates with parameters of long-term immune reconstitution[J]. Front Immunol, 2019, 10: 1879. PMID: 31507582. PMCID: PMC6718560. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01879.

[13] Hartigan CR, McDonald-Hyman C, Pavletic SZ, et al. Chronic graft-versus-host disease, part 1: how preclinical models shape our understanding of biology and pave the way for future therapeutic interventions[J]. Transplantation, 2025, 109(11): 1723-1731. PMID: 40551306. PMCID: PMC12393672. DOI: 10.1097/TP.0000000000005444.

[14] Jagasia MH, Greinix HT, 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. PMID: 25529383. PMCID: PMC4329079. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.

[15] 中华医学会血液学分会造血干细胞应用学组, 中国抗癌协会血液病转化委员会. 慢性移植物抗宿主病（cGVHD）诊断与治疗中国专家共识（2021年版）[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(4): 265-275. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.04.001.

[16] Baird K, Cooke K, Schultz KR. Chronic graft-versus-host disease (GVHD) in children[J]. Pediatr Clin North Am, 2010, 57(1): 297-322. PMID: 20307722. PMCID: PMC2872081. DOI: 10.1016/j.pcl.2009.11.003.

[17] Fujii H, Cuvelier G, She K, et al. Biomarkers in newly diagnosed pediatric-extensive chronic graft-versus-host disease: a report from the Children's Oncology Group[J]. Blood, 2008, 111(6): 3276-3285. PMID: 17925486. PMCID: PMC2265463. DOI: 10.1182/blood-2007-08-106286.

[18] Wu PA, Cowen EW. Cutaneous graft-versus-host disease--clinical considerations and management[J]. Curr Probl Dermatol, 2012, 43: 101-115. PMID: 22377924. PMCID: PMC7458413. DOI: 10.1159/000335270.

[19] Cuvelier GDE, Nemecek ER, Wahlstrom JT, et al. Benefits and challenges with diagnosing chronic and late acute GVHD in children using the NIH consensus criteria[J]. Blood, 2019, 134(3): 304-316. PMID: 31043425. PMCID: PMC6911839. DOI: 10.1182/blood.2019000216.

[20] Milosevic E, Babic A, Iovino L, et al. Use of the NIH consensus criteria in cellular and soluble biomarker research in chronic graft-versus-host disease: a systematic review[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1033263. PMID: 36389657. PMCID: PMC9641232. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1033263.

[21] Al Sayegh R, Wan J, Caër C, et al. Defective autophagy in CD4 T cells drives liver fibrosis via type 3 inflammation[J]. Nat Commun, 2025, 16(1): 3860. PMID: 40274816. PMCID: PMC12022296. DOI: 10.1038/s41467-025-59218-y.

[22] Meng T, Nie L, Wang Y. Role of $CD4^+$ T cell-derived cytokines in the pathogenesis of uveitis[J]. Clin Exp Med, 2025, 25(1): 49. PMID: 39909966. PMCID: PMC11799126. DOI: 10.1007/s10238-025-01565-7.

[23] Gail LM, Schell KJ, Łacina P, et al. Complex interactions of cellular players in chronic graft-versus-host disease[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1199422. PMID: 37435079. PMCID: PMC10332803. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1199422.

[24] Skert C, Perucca S, Chiarini M, et al. Sequential monitoring of lymphocyte subsets and of T-and-B cell neogenesis indexes to identify time-varying immunologic profiles in relation to graft-versus-host disease and relapse after allogeneic stem cell transplantation[J]. PLoS One, 2017, 12(4): e0175337. PMID: 28399164. PMCID: PMC5388479. DOI: 10.1371/journal.pone.0175337.

[25] 郑权友. 补体C3对同种异基因移植排斥中Th17细胞应答的调控机制研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2017.

[26] Rozmus J. Monogenic immune diseases provide insights into the mechanisms and treatment of chronic graft-versus-host disease [J]. Front Immunol, 2021, 11: 574569. PMID: 33613511. PMCID: PMC7889949. DOI: 10.3389/fimmu.2020.574569.

[27] Wang C, Chen B, Ying Z, et al. Impact of complement C3 levels on the development of healthcare-associated infections in intensive care patients: a retrospective case-control study[J]. Ann Med, 2025, 57(1): 2487631. PMID: 40193179. PMCID: PMC11980203. DOI: 10.1080/07853890.2025.2487631.

[28] 彭智慧, 颜海鹏, 卢秀兰, 等. 补体C3对儿童脓毒症患者预后的预测价值[J]. 中国当代儿科杂志, 2023, 25(9): 941-946. PMID: 37718400. PMCID: PMC10511224. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2304041.

（本文编辑：张辉）

（©《中国当代儿科杂志》编辑部，开放获取CC BY-NC-ND 4.0协议）
（© Editorial Office of *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. OA under CC BY-NC-ND 4.0 license）