

· 综 述 ·

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.02.034

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190809.1054.028.html>(2019-08-09)

肝移植免疫耐受的研究进展^{*}

陈 凯 综述,史政荣[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院肝胆外科 400016)

[摘要] 近年来,肝移植在我国蓬勃发展,手术方式日趋成熟,已成为治疗终末期肝病的有效手段。人体对外来肝脏的排斥使得临床医师需使用免疫抑制剂来抑制机体的免疫反应,而肝移植术后免疫抑制剂的长期使用不仅给患者带来经济负担,同时也增加了感染、肿瘤复发、糖尿病等慢性病的发生风险。因此,寻求一种减少或替代免疫抑制剂的方法显得至关重要,免疫耐受便应运而生。阐明免疫耐受的机制并将其运用至临床,将是临床医师及移植医师毕生的目标,现对肝脏免疫耐受相关的细胞及肝移植免疫耐受的诱导方法作一综述。


[关键词] 肝移植;移植排斥;免疫耐受

[中图分类号] R617

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2020)02-0310-05

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Advances in immune tolerance of liver transplantation^{*}

CHEN Kai,SHI Zhengrong[△]

(Department of Hepatobiliary Surgery,the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University,Chongqing 400016,China)

[Abstract] In recent years,liver transplantation has flourished in our country,and the surgical methods have become increasingly mature,which has become an effective means of treating end-stage liver disease. The rejection of the human body targeting allogeneic liver requires clinicians to use immunosuppressive agents to suppress the body's immune response,however,the long-term use of immunosuppressant after liver transplantation not only brings economic burden to patients,but also increases the risk of infection,tumor recurrence,and certain chronic diseases including diabetes. Therefore,it is crucial to figure out a way to reduce or replace immunosuppressant,and then immune tolerance has emerged. It is the lifelong goal of clinicians and transplant surgeons to elucidate the mechanism of immune tolerance and apply it to the clinic. This article will focus on the cells associated with immune tolerance in liver and the induction of immune tolerance after liver transplantation.

[Key words] liver transplantation;graft rejection;immune tolerance

肝移植术后持续、稳定的免疫耐受最初是由匹兹堡大学的 STARZL 教授团队发现并报道的。最开始,其无意中发现了 11 例肝移植患者因免疫抑制剂的不良反应或不遵医嘱而停用免疫抑制剂,这些患者在完全停用免疫抑制剂 6 个月至 13 年的时候,肝功能仍保持正常^[1]。免疫耐受是指在不使用免疫抑制剂或免疫抑制剂用量很小的情况下,受体的免疫系统不会攻击供体器官移植物的状态^[2]。在早期,临床医师发现与心、肾等实体器官的移植比较,肝移植患者更容易接纳供肝,排斥反应的发生率更低,相对更易诱导

受体对供肝的免疫耐受。不仅如此,临床医师还发现,肝移植联合肾移植能降低肾移植排斥反应的发生率或减轻排斥反应的程度^[3]。因此,在器官移植方面,人们认为肝脏具有独特的优势。本文将主要讨论与肝脏免疫耐受相关的细胞及肝移植免疫耐受的诱导方法。

1 与免疫耐受相关的肝脏细胞

肝脏中的细胞可分为实质细胞、非实质细胞两大类,其中实质细胞主要指肝细胞,而非实质细胞主要

^{*} 基金项目:重庆市卫生局 2013 年医学科研计划项目(2013-2-009)。

作者简介:陈凯(1994—),在读硕士研究生,主要从事肝胆疾病及肝移植研究。

[△] 通信作者,E-mail:1017828279@qq.com。

为肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cell, LSEC)、Kupffer 细胞(Kupffer cell, KC)、树突状细胞(dendritic cell, DC)和肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)等,其占肝脏细胞总数的 20%~40%^[4]。肝实质细胞与非实质细胞相互影响、相互作用,共同营造了易于诱导免疫耐受的微环境。

1.1 LSEC

LSEC 不仅构成了肝实质细胞和内皮细胞间的上皮屏障,同时也是人体中为数不多的能够提呈抗原的内皮细胞,它们参与病原菌的识别、捕获和呈递抗原,在其中发挥着显著的作用^[5]。与专职抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)不同,虽然 LSEC 能提呈抗原给 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞,但 LSEC 能阻止初始 CD4⁺ T 细胞向辅助性 T 细胞(Th)1 分化^[6],并且与同源 T 细胞相互接触过程中, LSEC 能增加表达程序性死亡因子配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1), PD-L1 能抑制细胞功能、控制免疫反应,使免疫反应维持在一定强度,既能清除病原体,又不引起自身组织免疫损伤。PD-L1 与 PD-1 结合后,可抑制 T 细胞的增殖及白细胞介素(interleukin, IL)-2 和 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)等细胞因子的产生,并抑制 B 细胞的增殖、分化和免疫球蛋白(Ig)的分泌^[7]。LSEC 还可以通过合成 IL-10、转化生长因子- β (TGF- β)等免疫抑制因子、减少 Th0 向 Th1 的分化、抑制协同刺激分子的表达等方式,使得 APC 的功能降低甚至失活,从而实现肝移植术后免疫耐受的形成^[8]。

1.2 KC

KC 主要位于肝窦内,其存活时间长且能自我更新,在正常状况下, KC 能吞噬、杀灭病原微生物,清除机体产生的内毒素,且能够提呈抗原、分泌细胞因子,参与机体免疫调节及抗肿瘤。KC 的吞噬功能可参与免疫耐受的形成。众所周知,凋亡细胞主要在肝脏进行吞噬、降解, KC 吞噬凋亡细胞后可以防止其自溶而释放出细胞内的免疫原性物质,防止机体对其发生免疫反应。此外 KC 吞噬凋亡细胞后能分泌抑制性细胞因子如转化生长因子- β (TGF- β)、IL-10 等,使得局部处于免疫抑制的状态,进而降低该处淋巴细胞的功能,使淋巴细胞对该抗原特异性无反应^[9],同时凋亡细胞被 KC 吞噬后,降低了 KC 与供肝抗原结合的机会, KC 与凋亡细胞的相互作用最终可实现肝移植受体对供肝的特异性免疫耐受^[10]。此外, KC 可以直接作用于 T 细胞,抑制 T 细胞的增殖。进一步研究发现, KC 还可表达 Fas-L, 可以通过 Fas/Fas-L 途径诱导效应 T 细胞凋亡^[11]。

1.3 DC 及其他细胞

DC 是迄今为止发现的唯一能激活初始 T 淋巴细胞,并使其转化为效应 T 细胞的 APC,周围环境能影响并控制其活化与成熟,这是免疫应答发生的控制环

节^[12]。DC 发育经历以下几个阶段:前体期 DC、未成熟期 DC(imDC)、迁移期 DC 和成熟期 DC。DC 通过克隆清除效应性 T 细胞、诱导调节性 T 细胞(Treg)的产生及诱导 T 细胞无能参与肝移植免疫耐受的诱导^[13]。其中 imDC 发挥了重要的作用:(1)imDC 只表达 T 细胞活化的第一信号,不表达或很少表达 CD40、B7 等 T 细胞活化的第二信号,致使第二信号缺失, T 细胞活化受阻,最终导致 T 细胞无能;(2)imDC 还能分泌 IL-10,诱导 Th0 细胞向 Th2 细胞分化,同时促进 Treg 的产生^[14];(3)imDC 能通过 Fas/Fas-L 途径诱导特异性 T 细胞凋亡。此外,肝脏中被激活的 HSC 能表达共抑制分子 PD-L1^[15],抑制受体对移植物的免疫攻击。

2 T 细胞与肝移植免疫耐受的关系

根据功能的不同, T 细胞可分为 CD4⁺ Th、CD8⁺ 细胞毒性 T 细胞(CTL)和 Treg。在 Th 细胞中,未受抗原刺激的初始 CD4⁺ T 细胞为 Th0。Th0 在不同细胞因子的作用下,可进一步分化为 Th1、Th2、Th3、Th17 等^[16]。

2.1 Th1/Th2

肝移植排斥反应从本质上来讲,主要是 T 细胞介导的对外来抗原的免疫应答过程。Th1 细胞的主要效应是通过分泌细胞因子 IL-2、IFN- γ 、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),增强细胞免疫应答,启动受体对移植肝的排斥反应,同时 Th1 细胞可活化巨噬细胞和自然杀伤(NK)细胞,增强其杀伤能力,使其特异性地杀伤供肝^[17],此外 Th1 细胞还能协同刺激 CTL 的增殖和分化,促进供肝炎性反应的发生。Th2 细胞的主要效应为通过分泌细胞因子 IL-4、IL-10,参与肝移植免疫耐受的诱导,其主要途径有:(1)抑制活化的 T 细胞产生 IL-2;(2)抑制 NK 细胞产生 IFN- γ ;(3)抑制 APC 提呈抗原;(4)促进调节性 T 细胞的发育;(5)下调主要组织相容性复合体(MHC) II 类分子的表达;(6)抑制单核巨噬细胞的活化^[18]。HORST 等^[19]报道,在移植肝长期存活的受体中高表达 IL-4 和 IL-10,然而 IL-2 的表达水平却很低,几乎不能检测;与此相反,受体在发生急性排斥反应时,其 IL-2 和 IFN- γ 高表达,而 IL-4 和 IL-10 则降到无法检测的水平。因此,可以通过检测受体体内 IL-10 水平来反映患者的免疫状况,进而指导临床加减或维持免疫抑制剂用量。临床医师还观察到:在免疫抑制剂减量或形成免疫耐受的肝移植患者中, Th1/Th2 的比值较正常情况低,故人们猜想:究竟是 Th1 向 Th2 的偏移诱导了免疫耐受还是免疫耐受的形成导致了 Th1 向 Th2 的偏移,这还有待于进一步研究^[20]。

2.2 Treg

Treg 是 T 细胞的 1 个独立分支,其具有免疫抑制作用。Treg 能抑制 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞的活化与增殖,抑制其分泌细胞因子,在诱导肝移植患者术后形成稳定、持久的免疫耐受中有着至关重要的作用^[21-23]。Treg 主要通过以下两种方式负调控免疫应答:(1)直接接触抑制靶细胞的活化;(2)分泌抑制性细胞因子如 IL-10、TGF-β 细胞抑制免疫应答。Treg 还能抑制对 T 细胞增殖与活化起决定作用的 IL-2 基因的转录和表达。同时,Treg 还高表达 IL-2 受体,通过大量消耗甚至耗竭对 T 细胞增殖与活化起决定作用的 IL-2,从而导致 T 细胞凋亡^[24]。此外,Treg 表面还高表达 CTLA-4 相关抗原-4(CTLA-4),CTLA-4 可与 APC 表面的 B7 特异性结合,其与 B7 的结合能力远远强于 T 细胞表面的 CD28 分子,约为 CD28 的 20 倍。因此,Treg 表面的 CTLA-4 能竞争性地与 APC 表面的 B7 分子结合,使得让 T 细胞活化的信息无法继续传导,从而抑制 T 细胞的功能^[25]。ZHOU 等^[26]研究发现,向肝移植术后发生急性排斥反应的小鼠内输入 Treg,可以使得急性排斥反应迅速得到控制。其临床意义在于:可以从肝移植患者外周血中分离、培养 Treg,并将其回输回患者体内,用于抑制急性排斥反应,甚至诱导移植肝免疫耐受的形成。

3 肝移植免疫耐受的诱导方法

肝移植免疫耐受本质上就是受体对移植肝的免疫无应答,可以通过阻断免疫反应的识别、增殖、效应等各阶段来实现,具体包括以下一些途径。

3.1 诱导 T 细胞无能而产生免疫耐受

T 细胞无能指:T 细胞与 APC 通过 TCR-MHC/抗原肽特异性结合后,既不增殖、又无 IL-2 等细胞因子产生,无法引起进一步免疫反应的状态^[27]。众所周知,T 细胞的活化需要双信号刺激,第一信号来自 TCR-MHC/抗原肽特异性结合,第二信号又称共刺激信号,由共刺激分子的结合:如 B7 与 CD28 的结合,CD40 与 CD40L 的结合来提供。因此在 T 细胞的识别阶段,可以通过抑制或阻断共刺激信号,使得免疫反应无法继续进行,如应用抗 CD28 单克隆抗体抑制 B7-CD28 共刺激通路;应用抗 CD40L 单克隆抗体阻断 CD40-CD40L 通路;增加 CTLA-4 的表达来抑制共刺激信号^[28]。此外,临床上使用的巴利昔单抗(舒莱)能特异性地与激活的 T 细胞上的 IL-2 受体链(CD25)结合,从而阻断 IL-2 与 IL-2 受体,阻断 T 细胞的增殖信号。

3.2 免疫抑制剂的应用

肝移植术后早期,免疫抑制剂的使用已作为一种常规的手段来抑制机体的免疫反应,目前临床上使用的免疫抑制剂大致可分为以下 3 种类型:(1)神经钙

蛋白抑制剂,代表药物为他克莫司和环孢素 A,其抑制免疫的机制为通过阻断钙调磷酸酶来阻断 IL-2 基因的正常转录,使得 T 细胞缺乏 IL-2 刺激,无法增殖。(2)抗代谢药物,代表药物为吗替麦考酚酯,其主要通过阻断 DNA 的合成来抑制淋巴细胞的增殖。(3)激素类药物,代表药物为甲泼尼龙,其广泛抑制全身的免疫反应。对于肝移植术后的患者,可通过定期随访患者的肝功能来调整免疫抑制剂的用量。随着移植时间的延长,免疫抑制剂的用量逐渐减少,甚至可以完全停用免疫抑制剂,实现机体对移植肝的免疫耐受。

3.3 建立受体体内微嵌合体诱导移植耐受状态

肝移植受体内的微嵌合体(或微嵌合状态)是由于供受体细胞的相互迁移,使得受体外周血中持续存在低水平的供体细胞(主要为过客白细胞)。受体免疫细胞会对移植器官发动免疫攻击,同时受体内的过客白细胞也会对受体进行免疫攻击,这两个过程同时存在,相互制约,可能参与免疫耐受的形成^[29]。微嵌合体诱导免疫耐受的机制可能有以下 2 点:(1)克隆耗竭-排除和免疫忽略。进入受体外周血中的供体白细胞可以透过血液循环首先到达受体淋巴器官,如脾脏和胸腺,一段时间后,供体白细胞逃脱免疫破坏到达非淋巴组织,在这里,供体白细胞可以被忽略。(2)供体否决细胞。供体来源的细胞被受体 CTL 前体细胞识别后,其表面表达的 Fas-L 可与 CTL 前体细胞表面的 Fas 结合,进而诱导 CTL 前体细胞凋亡,进而诱导免疫耐受。

4 结 语

目前,肝移植免疫耐受的研究大多为动物实验,要在人体诱导出真正稳定的免疫耐受并在临床推广应用,还有很长的路要走^[30]。在临床实践中,主要面临的问题有:(1)无论术前、术中或术后,尚缺乏确切有效的诱导免疫耐受的方法;(2)现缺乏客观有效的指标来监测肝移植患者的免疫功能,进而指导免疫抑制剂的合理用药^[31]。但免疫耐受必然将成为解决器官移植排斥最彻底和最理想的治疗方法,也是肝胆外科医师和免疫学家共同奋斗的最终目标。

参考文献

[1] LIU X Q, HU Z Q, PEI Y F, et al. Clinical operational tolerance in liver transplantation: state-of-the-art perspective and future prospects [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2013, 12 (1):12-33.

[2] UEDA Y, KAIDO T, OKAJIMA H, et al. Long-

- term prognosis and recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation: a single-center experience[J]. *Transplant Direct*, 2017, 3(12):e334.
- [3] SATO M, KANEKO T, OGURA M, et al. Favorable kidney function in pediatric liver transplant recipients: results of a single-center cohort study [J/OL]. *Transplantation*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30489480>.
- [4] JENNE C N, KUBES P. Immune surveillance by the liver[J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(10): 996-1006.
- [5] NEUMANN K, RUDOLPH C, NEUMANN C, et al. Liver sinusoidal endothelial cells induce immunosuppressive IL-10-producing Th1 cells via the Notch pathway[J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(7):2008-2016.
- [6] MIYASHITA T, NAKANUMA S, AHMED A K, et al. Ischemia reperfusion-facilitated sinusoidal endothelial cell injury in liver transplantation and the resulting impact of extravasated platelet aggregation[J]. *Eur Surg*, 2016, 48(2): 92-98.
- [7] GONG J, CAO D, CHEN Y, et al. Role of programmed death ligand 1 and Kupffer cell in immune regulation after orthotopic liver transplantation in rats[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 48:8-16.
- [8] IGARASHI, Y, ONOE T, OH DAN H. The role of liver sinusoidal endothelial cells in induction of carbohydrate reactive B cells tolerance through the programmed death 1/programmed death ligand 1 pathway[J]. *Transplantation*, 2015, 99(11):2325-2336.
- [9] LI T, ZHU J Y, WANG F S, et al. Down-regulation of donor kupffer cell B7 expression reduced recipient lymphocyte activation and secretion of interleukin-2 in-vitro[J]. *Transplant Proc*, 2015, 47(10):2985-2990.
- [10] WU Y, WANG Y, LI M, et al. Gadolinium chloride suppresses acute rejection and induces tolerance following rat liver transplantation by inhibiting Kupffer-cell activation[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8(6):1777-1782.
- [11] CORBITT N, KIMURA S, ISSE K, et al. Gut bacteria drive Kupffer cell expansion via MAMP-mediated ICAM-1 induction on sinusoidal endothelium and influence preservation-reperfusion injury after orthotopic liver transplantation[J]. *Am J Pathol*, 2013, 182(1):180-191.
- [12] THOMSON A W, HUMAR A, LAKKIS F G, et al. Regulatory dendritic cells for promotion of liver transplant operational tolerance: rationale for a clinical trial and accompanying mechanistic studies[J]. *Hum Immunol*, 2018, 79(5): 314-321.
- [13] WU Y, LIU Y, GONG J, et al. Induction and maintenance of anti-HBs in immunosuppressed rats after liver transplantation with HBsAg-pulsed dendritic cell complex[J]. *Ann Transplant*, 2015, 20:676.
- [14] YOKOTA S, YOSHIDA O, ONO Y, et al. Liver transplantation in the mouse: insights into liver immunobiology, tissue injury, and allograft tolerance[J]. *Liver Transpl*, 2016, 22(4):536-546.
- [15] 蔡秋程. T 淋巴细胞与肝移植免疫耐受[J]. *中国组织工程研究*, 2014, 18(5):791-796.
- [16] KUMAR S R, HOFFMAN B E, TERHORST C, et al. The balance between CD8⁺, T cell-mediated clearance of AAV-encoded antigen in the liver and tolerance is dependent on the vector dose[J]. *Mol Ther*, 2017, 25(4):880-891.
- [17] HE W, CHEN L, ZHENG L, et al. Prolonged survival effects induced by immature dendritic cells and regulatory T cells in a rat liver transplantation model[J]. *Mol Immunol*, 2016, 79: 92-97.
- [18] YANG Z L, CHENG K, SUN H G, et al. Changes in peripheral blood Th1 and Th2 cells in rat liver transplantation under different immune statuses[J]. *Genet Mol Res*, 2013, 12(4):6939-6946.
- [19] HORST A K, NEUMANN K, DIEHL L, et al. Modulation of liver tolerance by conventional and nonconventional antigen-presenting cells and regulatory immune cells[J]. *Cell Mol Immunol*, 2016, 13(3):277-292.
- [20] PERRELLA A, ESPOSITO C, AMATO G, et al. Antifungal prophylaxis with liposomal amphotericin B and caspofungin in high-risk patients after liver transplantation: impact on fungal infections and immune system[J]. *Infect Dis*, 2016, 48(2):161-166.
- [21] HAARER J, RIQUELME P, HOFFMANN P,

- et al. Early enrichment and restitution of the peripheral blood treg pool is associated with rejection-free stable immunosuppression after liver transplantation[J]. *Transplantation*, 2016, 100(7):e39-40.
- [22] SAFINIA N, VAIKUNTHANATHAN T, FRASER H, et al. Successful expansion of functional and stable regulatory T cells for immunotherapy in liver transplantation[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(7): 7563-7577.
- [23] WHITEHOUSE G P, HOPE A, SANCHEZ-FUEYO A. Regulatory T-cell therapy in liver transplantation[J]. *Transpl Int*, 2017, 30(8): 776-784.
- [24] GHAZAL K, STENARD F, DAHLQVIST, et al. Treatment with mTOR inhibitors after liver transplantation enables a sustained increase in regulatory T-cells while preserving their suppressive capacity[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2018, 42(3):237-244.
- [25] 唐茂明, 徐雪松, 赖星, 等. CTLA4Ig 与 IDO 基因共转染对大鼠肝移植后免疫耐受的影响[J]. *重庆医学*, 2018, 47(22):2892-2895.
- [26] ZHOU Y, YANG X, ZHANG H, et al. The roles of T helper type 17/regulatory T cells in acute rejection after liver transplantation in rats[J]. *Transplantation*, 2015, 99(6):1126-1131.
- [27] WONG Y C, MCCAUGHAN G W, BOWEN D G, et al. The CD8 T-cell response during tolerance induction in liver transplantation[J]. *Clin Transl Immunol*, 2016, 5(10):e102.
- [28] LI Z, GU J, ZHU Q, et al. Obese donor mice splenocytes aggravated the pathogenesis of acute graft-versus-host disease via regulating differentiation of Tregs and CD4(+) T cell induced-type I inflammation[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(43):74880-74896.
- [29] 范伟, 张莹, 郭江富, 等. mdrl 基因骨髓造血干细胞移植诱导大鼠肝移植免疫耐受[J]. *重庆医学*, 2011, 40(11):1046-1048.
- [30] FENG S, BUCUVALAS J. Tolerance after liver transplantation: where are we? [J]. *Liver Transpl*, 2017, 23(12):1601-1614.
- [31] BEHNAM S K, SAWITZKI B. Immune monitoring as prerequisite for transplantation tolerance trials[J]. *Clin Exp Immunol*, 2017, 189(2):158-170.
- (收稿日期:2019-03-18 修回日期:2019-06-02)
- (上接第 309 页)
- [18] BARBAZCN J, ALONSO-ALCONADA L, ELK HATIB N, et al. Liver metastasis is facilitated by the adherence of circulating tumor cells to vascular fibronectin deposits[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(13): 3431-3441.
- [19] STEINBICHLER T B, DUDCS J, RIECHELMANN H, et al. The role of exosomes in cancer metastasis[J]. *Semin Cancer Biol*, 2017, 44: 170-181.
- [20] SYN N, WANG L, SETHI G, et al. Exosome-mediated metastasis: from epithelial-mesenchymal transition to escape from immunosurveillance[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2016, 37(7): 606-617.
- [21] LOYHER P L, HAMON P, LAVIRON M, et al. Macrophages of distinct origins contribute to tumor development in the lung[J]. *J Exp Med*, 2018, 215(10):2536-2553.
- [22] LI Y C, ZOU J M, LUO C, et al. Circulating tumor cells promote the metastatic colonization of disseminated carcinoma cells by inducing systemic inflammation[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(17):28418-28430.
- [23] SZE BENI G J, VIZLER C, KITAJKA K, et al. Inflammation and cancer: extra- and intracellular determinants of tumor-associated macrophages as tumor promoters[J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017:9294018.
- [24] SFANOS K S, YEGNASUBRAMANIAN S, NELSON W G, et al. The inflammatory microenvironment and microbiome in prostate cancer development[J]. *Nat Rev Urol*, 2018, 15(1):11-24.
- [25] MANIER S, SACCO A, LELEU X, et al. Bone marrow microenvironment in multiple myeloma progression[J]. *J Biomed Biotechnol*, 2012, 2012:157496.
- (收稿日期:2019-04-02 修回日期:2019-07-21)