

中国汉族人群KIR2DL1高分辨等位基因分布频率及识别HLA-C配体的特点

王苗 何军 鲍晓晶 邱桥成 李杨 徐超 袁晓妮 李翎婕

【摘要】 目的 研究中国汉族人群KIR2DL1高分辨等位基因频率及识别HLA-C配体的分布特点。方法 采用基因测序和序列特异性引物聚合酶链反应(PCR-SSP)方法,对中华骨髓库登记的111例患者和116名无关供者,共计227份样本进行KIR2DL1高分辨等位基因分型和KIR基因分型,有105例患者接受异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)。结果 227份样本中有224份(98.68%)样本存在KIR2DL1基因,在448个等位基因中共发现3种KIR2DL1*00302、*00201、*00401等位基因多态性,基因型频率分别为84.82%(380/448)、12.05%(54/448)和3.13%(14/448),等位基因频率分别为61.04%、6.22%、1.58%,并与欧美人种基因频率分布差异有统计学意义。在6种KIR2DL1高分辨等位基因组合中KIR2DL1*00302、00302(74.55%)纯合组合为最常见的基因型,且KIR2DL1*00302、00401组合频率在A/A和B/x中的分布差异有统计学意义($P=0.001$),含KIR2DL1*00401的等位基因组合在A/A中无基因频率分布。KIR2DL1*00302和KIR2DL1*00201分别均与KIR2DS1、KIR2DL3、KIR2DS4和KIR3DL1/S1有连锁关系($P<0.001$)。在allo-HSCT的KIR/HLA受配体模式中KIR2DL1*00302与HLA-C2组位点存在相关性,且与HLA-C*06:02是最常见的识别受配体组合,而与HLA-C*01:02受配体模式是最常见的产生异源反应活性的组合,二者在受配体模式中的分布差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论 KIR2DL1*00302是中国汉族人群中最常见的等位基因,KIR2DL1高分辨基因分型可预测移植后供者NK细胞的异源反应活性并有利于供者的筛选。

【关键词】 自然杀伤T细胞; 受体,KIR; 受体,KIR2DL1; HLA抗原; 基因连锁

The characteristics of frequency distribution of KIR2DL1 alleles polymorphism and recognition HLA-C ligand in the Chinese Han population WANG Miao, HE Jun, BAO Xiao-jing, QIU Qiao-cheng, LI Yang, XU Chao, YUAN Xiao-ni, LI Ling-jie. The First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Institute of Hematology, Suzhou 215006, China
Corresponding author: HE Jun, Email: junhe1964@163.com

【Abstract】 **Objective** To find out the distributed characteristics of KIR2DL1 alleles frequencies and the recognition HLA-C ligand in the Chinese Han population. **Methods** The 111 patients and 116 donors from CMDP were performed the KIR2DL1 high-resolution typing and KIR genotyping using sequence-based testing (SBT) and PCR-SSP methods. **Results** A total of 224 individuals with KIR2DL1 locus was predominantly observed and accounted for 98.68% (224/227). There were 3 different KIR2DL1 alleles, including KIR2DL1*00302, *00201 and *00401 alleles polymorphism. The most common phenotype observed were KIR2DL1*00302 (84.82%, 380/448), KIR2DL1*00201 (12.05%, 54/448) and KIR2DL1*00401 (3.13%, 14/448), present at allele genotype frequencies of 61.04%, 6.22% and 1.58% respectively. The allele homozygotic types of KIR2DL1*00302 and KIR2DL1*00302 were the most frequent in 6 KIR2DL1 allele by high resolution typing. The allele heterozygous types of KIR2DL1*00302 and KIR2DL1*00401 presented statistically different in haplotypes A/A and B/x ($P=0.001$), and KIR2DL1*00401 lacked of all A/A haplotype. The KIR2DL1*00302 and KIR2DL1*00201 allele had significant positive associations between different KIR pairs of KIR2DS1, KIR2DL3, KIR2DS4 and KIR3DL1/S1

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.12.009

基金项目: 国家自然科学基金(81072435、81273266); 江苏省医学创新团队与领军项目(LJ201138); 江苏省临床医学中心研究基金(ZX201102、XK201151); 卫生部重大科研基金(LW201002); 江苏省科技支撑计划项目(BE2010651); 苏州市科技基础设施建设计划项目和中外合作项目(SZS201001、SH201118)

作者单位: 215006 苏州大学附属第一医院、江苏省血液研究所

通信作者: 何军, Email: junhe1964@163.com

using linkage disequilibrium analysis ($P < 0.01$), respectively. In the receptor-ligand of KIR/HLA model after allo-HSCT, KIR2DL1*00302 alleles correlated with their HLA-C2 group ligands. KIR2DL1*00302 and HLA-C*06:02 was the most common combination ligand model, but KIR2DL1*00302 and HLA-C*01:02 was the most frequent mismatch ligand model with the development of NK cell-induced alloreactivity, meanwhile there was statistically significant difference of frequency distribution ($P < 0.05$).

Conclusion The KIR2DL1*00302 was the most frequent allele in Chinese Han population. The KIR2DL1 high resolution typing would be beneficial for predicting donor NK cells alloactivity after hematopoietic stem cell transplantation and selecting suitable donors.

【Key words】 Natural killer T-cell; Receptors; KIR2DL1; HLA antigens

自然杀伤(NK)细胞是异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后最早迅速重建的一群免疫细胞,杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR)是调节NK细胞发挥异源反应活性的重要受体。KIR基因包括15种功能基因和2种假基因,分为激活型KIR(aKIR)和抑制型KIR(iKIR)^[1]。最新研究认为,iKIR中的KIR2DL1和KIR3DL1是allo-HSCT后供者来源的NK细胞杀伤白血病细胞而发挥异源反应活性中的一群重要iKIR基因^[2-3],KIR2DL1通过与HLA-C2组位点配体的相互作用调节NK细胞活性,且其传导的抑制性信号最强^[4]。目前已知KIR2DL1等位基因有25种,序列完整的有7种,其等位基因频率分布在欧美人群中有关的研究,而中国汉族人群还没有这方面的研究报道。因此,我们通过建立全长基因测序(SBT)方法研究KIR2DL1高分辨等位基因在中国汉族人群中的分布频率,以及KIR2DL1高分辨等位基因与其配体HLA-C位点识别的特点。

材料和方法

一、研究对象

选取2009年12月至2012年9月在中国造血干细胞捐献者管理中心(简称中华骨髓库,CMDP)登记的227名中国汉族无关供者样本(其中患者111例,无关供者116名)进行KIR分型及KIR2DL1高分辨等位基因分型。

二、KIR基因分型的检测

采用美国Promega公司的试剂盒抽提DNA。采用序列特异性引物聚合酶链反应(PCR-SSP)方法进行KIR基因分型(试剂为美国Invitrogen公司产品)。采用SBT、SSOP和SSP方法进行HLA-A、B、C、DRB1、DQB1高分辨基因分型。

三、KIR基因单体分型

KIR基因型分为A/A型和B/x型(包括A/B、B/B单倍型)单体分型。当个体存在唯一的激活型基因KIR2DS4与KIR3DL3、2DL3、2DL1、2DL4、3DL1、

3DL2、2DP1和3DP1,构成A/A基因型;当个体存在至少1个B特征性基因(KIR2DL5、2DS1、2DS2、2DS3、2DS5和3DS1)时定义为B/x基因型;当个体缺少KIR2DL1、2DL3、2DS4、3DL1中的任何一个基因时定义为B/B基因型。

四、KIR-HLA受配体缺失模式

当供者来源的抑制型KIR基因在受者体内缺失了HLA配体时,激活型信号不再被阻断,在造血干细胞移植中导致NK细胞产生异源反应活性而发挥杀伤白血病细胞作用的模式为缺失受配体模式^[5]。根据第77和80位氨基酸的不同将HLA-C抗原分为HLA-C1组和HLA-C2组,KIR2DL1识别的配体为HLA-C2组分子包括Cw2、4、5、6、12、15、16等,而HLA-C1组分子包括Cw1、3、7、8、13、14等^[6]。

五、KIR2DL1等位基因全长测序

1. PCR扩增引物和反应条件:将KIR2DL1基因分成A1、B两个片段进行扩增,A1、B两个片段涵盖2DL1基因的全长序列,当个体的KIR2DL1和KIR2DS1基因均阳性时,加扩A2片段。片段A1正义引物5'-TGTAACGACGCGCCAGTGGCAGCACCATGTGCTCT-3',反义引物5'-CAAGCAGTGGGTCACCTGAC-3';片段B正义引物5'-ACTCACTCCCCCTATCAGG-3',反义引物5'-TGTTGACTCCCTAGAAGACG-3';片段A2正义引物5'-ATAACATCCTGTGCGCTGCT-3',反义引物5'-GGGTCACCTGGGAGCTGACAC-3'。扩增A1片段条件:95℃ 5 min;95℃ 20 s,64.2℃ 30 s,68℃ 7 min 10个循环;95℃ 20 s,61.2℃ 30 s,68℃ 7 min 35个循环;68℃ 10 min。扩增B片段条件:95℃ 5 min;95℃ 20 s,62.3℃ 30 s,68℃ 10 min 10个循环;95℃ 20 s,59.3℃ 30 s,68℃ 10 min 35个循环;68℃ 10 min。扩增A2片段条件:95℃ 5 min;95℃ 20 s,66.2℃ 30 s,68℃ 7 min 10个循环;95℃ 20 s,64.2℃ 30 s,68℃ 7 min 30个循环;68℃ 10 min。PCR扩增仪(9700,Perkin Elmer GeneAmp)。

2. 基因测序和结果分析:KIR2DL1共9个外显子,其中第3外显子是假外显子,除第1外显子为反向测序引物外,其余外显子均为双向测序。各外显子测序引物见表1。测序条件:除第1外显子为96℃ 20 s,60℃ 1 min 30个循环,其余均为96.2℃ 20 s,50℃ 30 s,60.2℃ 2 min 32个循环。使用ABI 3730 DNA序列分析仪进行测序,应用Assign3.6+软件并根据IPD-KIR Release 2.4.0(15-April-2011)数据库分析测序结果。

表1 杀伤细胞免疫球蛋白样受体2DL1各外显子的测序引物

引物名称	涵盖外显子	引物序列(5'→3')
i1R3反义链	外显子1	GGCCGATCACTCCATCTCT
i1F正义链	外显子2	CAAGTCTCAGCCCAGTG
i2R反义链	外显子2	GGAGGCAAGTTCAGAAATGT
i2F正义链	外显子4	GAYGCCTTCTRAACTCACAAC
i4R反义链	外显子4	AAGTCCTRGATCATTCACCTC
i4F正义链	外显子5	AAGATCCTCCCTGAGGAAAC
E5FN正义链	外显子5	AGGCCCATGAACGTAGGCTC
i5R反义链	外显子5	AGGCTCTAGGATCATAGGACA
i5F正义链	外显子6	GCCTTTCTTTATGCCAATGT
i6RN反义链	外显子6	TGTCAGAGCTGTGAGATGCT
i6FN正义链	外显子7	ATCTGGGTGCTTGTCTTAA
i7R反义链	外显子7	AGGGACCATCCTGTTTGTGA
i7F正义链	外显子8,9	AAATGAGGACCCAGAAGTGC
E9AR反义链	外显子8,9	TGTTGACTCCCTAGAGACG

六、统计学处理

等位基因分布频率 $F=1-(1-f)^{1/2}$ 公式计算, F 指等位基因频率, f 指表型频率, f =阳性数/等位基因总数。连锁的统计方法使用 Δ 值计算理论频率与实际频率的差异,四格表资料卡方检验计算 P 值,检验 Δ 值有无意义, $P<0.001$ 为差异具有统计学意义。相关性分析采用列联表资料的关联性分析, $P<0.01$ 为差异具有统计学意义。以上均采用SPSS19.0统计软件进行处理。

结 果

1. KIR2DL1高分辨等位基因的表型频率分布及等位基因分布频率:227名个体有3名(1.32%)不表达KIR2DL1基因,全长测序显示在表达KIR2DL1基因的224名个体(448个等位基因)中发现3种等位基因,即KIR2DL1*00302、KIR2DL1*00201和KIR2DL1*00401;表型分布频率分别为84.82%(380/448)、12.05%(54/448)和3.13%

(14/448),而相应等位基因的分布频率分别为61.04%、6.22%和1.58%。KIR2DL1*00302为所有人种中最常见的等位基因型,在北爱尔兰人种中发现的KIR2DL1*001、007、008,印第安人种中发现的KIR2DL1*005等位基因,在我们所研究的人群中均未发现。本研究结果显示中国汉族人群与日本人种的等位基因表型分布相似,差异无统计学意义($P>0.01$),与北爱尔兰人和印第安人明显不同,差异均有统计学意义($P<0.01$)。不同人种KIR2DL1高分辨等位基因表型频率分布见图1。

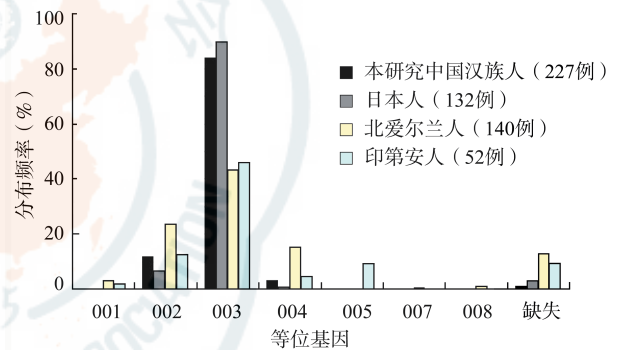


图1 杀伤细胞免疫球蛋白样受体2DL1等位基因在不同人种中的分布比较

2. KIR2DL1高分辨等位基因组合的表型频率及在KIR单体分型中的分布:224名表达KIR2DL1基因的个体中发现了6种KIR2DL1高分辨等位基因组合:等位基因纯合组合KIR2DL1*00302、00302型为167例(74.55%),KIR2DL1*00201、00201型为8例(3.57%),KIR2DL1*00401、00401型为1例(0.45%);等位基因杂合组合KIR2DL1*00302、00201型为36例(16.07%),KIR2DL1*00302、00401型为10例(4.46%),KIR2DL1*00201、00401型为2例(0.89%)。

227名个体中117名(51.54%)KIR基因分型为A/A;110名(48.46%)KIR基因分型为B/x,其中9名(3.96%)KIR基因分型为B/B。87名(38.33%)个体同时含有KIR2DL1和KIR2DS1。KIR2DL1高分辨等位基因组合在A/A和B/x基因型中的分布有差异,含KIR2DL1*00401等位基因的组合在A/A单体分型中无基因频率分布,且KIR2DL1*00302、00401等位基因组合的频率在A/A和B/x单体分型中的分布差异有统计学意义($P<0.01$)(表2)。

3. KIR2DL1高分辨等位基因与KIR其他功能基因的连锁:224名个体(448个等位基因)的KIR2DL1高分辨等位基因与其他KIR基因进行连

表 2 KIR2DL1 高分辨基因型在 A/A 和 B/x 单体分型中的分布比较[例数(%)]

基因单体	标本数	KIR*00302/00302	KIR*00201/00302	KIR*00201/00201	KIR*00302/00401	KIR*00201/00401	KIR*00401/00401	缺失型
A/A	117	93(79.49)	22(18.80)	2(1.71)	0 ^a	0	0	0
B/x	110	74(67.27)	14(12.73)	6(5.45)	10(9.09) ^a	2(1.82)	1(0.91)	3(2.73)

注: KIR: 杀伤细胞免疫球蛋白样受体; 与基因型 KIR2DL1*00302、00401 在 A/A 单体分型中的分布比较, ^a $P < 0.01$

表 3 KIR2DL1 高分辨等位基因与其他 KIR 基因的连锁分析(224 例个体, 448 个等位基因)

KIR		2DL2	2DL3	2DL5A	2DL5B	2DS1	2DS2	2DS3	2DS4(F)	2DS4(D)	2DS5	3DL1	3DS1
2DL1*00302	Δ值	-0.002	0.118	-0.848	-0.008	0.021	-0.002	0.007	0.106	0.039	0.011	0.109	0.022
	P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.050	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
2DL1*00201	Δ值	-0.007	0.087	0.045	-0.002	0.042	-0.007	0.004	0.056	0.044	0.041	0.077	0.044
	P值	>0.050	<0.001	<0.001	>0.050	<0.001	>0.050	>0.050	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
2DL1*00401	Δ值	0.047	0.023	0.020	0.046	0.005	0.056	0.051	0.023	-0.003	0.019	0.024	0.028
	P值	<0.001	<0.050	>0.050	<0.001	>0.050	<0.001	<0.001	<0.050	>0.050	<0.050	<0.050	<0.050

注: KIR: 杀伤细胞免疫球蛋白样受体; Δ值代表理论频率与实际频率的差值, 采用卡方检验检测Δ值差异是否具有统计学意义, $P < 0.001$ 表示差异有统计学意义

锁分析结果显示: KIR2DL1*00302 与 KIR2DS1、KIR2DS3、KIR2DS4、KIR2DS5、KIR2DL3、KIR3DL1/S1 连锁; KIR2DL1*00201 与 KIR2DS1、KIR2DS4、KIR2DL3、KIR3DL1/S1、KIR2DL5A 连锁; KIR2DL1*00401 与 KIR2DS2、KIR2DS3、KIR2DL2 连锁, 且差异均具有统计学意义(P 值均 < 0.001)(表 3)。

4. KIR2DL1 高分辨等位基因与 HLA-C 位点的相关性分析: 224 名个体(448 个等位基因)的 KIR2DL1 高分辨结果与 HLA-C 位点相关性分析显示: KIR2DL1*00302 与 HLA-C2 和 HLA-C*06:02 有相关性($P < 0.01$), 而与 HLA-C1 无相关性($P > 0.01$); KIR2DL1*00201、KIR2DL1*00401 与 HLA-C1 和 HLA-C2 均无相关性($P > 0.01$)。

5. 在受配体模式中 KIR2DL1 和 HLA-C 位点高分辨等位基因频率的分布: 在 227 名个体中, 有 105 例患者接受 allo-HSCT, 除去 3 名(2.86%)供者 KIR2DL1 为缺失型, 供者 KIR2DL1 识别患者 HLA-C1/C1 配体模式为 57 对(54.29%), KIR2DL1 识别 HLA-C1/C2 配体模式为 38 对(36.19%), KIR2DL1 识别 HLA-C2/C2 配体模式为 7 对(6.67%)。对其中 75 名供者为 KIR2DL1*00302、00302 纯合子与患者 HLA-C 位点分析, KIR2DL1*00302 与 HLA-C*01:02 组合是产生异源反应活性最常见的受配体组合, 且受配体完全缺失模式组(C1+C1)与存在 1 个受配体缺失模式和完全识别配体模式(C1+C2 和 C2+C2)相比差异具有统计学意义;

KIR2DL1*00302 与 HLA-C*06:02 是最常见的识别受配体组合, 且完全识别配体模式组(C2+C2)与受配体完全缺失模式和存在 1 个受配体缺失模式(C1+C1 和 C1+C2)相比具有统计学意义, P 值分别为 0.048 和 0.006(表 4)。

6. KIR 基因分型的频率分布及基因间的连锁关系: 在 KIR 基因之间, 如 KIR2DL2-KIR2DS2、KIR2DL5A-KIR2DS1、KIR2DL5A-KIR2DS3、KIR2DL5A-KIR2DS5、KIR2DL5A-KIR3DS1、KIR2DS1-KIR2DS3、KIR2DS1-KIR2DS5、KIR2DS1-KIR3DS1、KIR2DS3-KIR3DS1、KIR2DS5-KIR3DS1 具有较强的连锁关系, 而 KIR2DL1-KIR2DL3、KIR2DL1-KIR2DL5A、KIR2DL1-KIR2DS4、KIR2DL1-KIR3DL1、KIR2DS4-KIR3DL1 也存在连锁, 且差异均有统计学意义(P 值均 < 0.001)。

讨 论

近年来, 国内对于 KIR 基因的研究大多局限于低分辨基因水平^[7-8], 中国汉族人群 KIR2DL1 高分辨等位基因频率分布尚未见报道。我们通过建立 SBT 的方法对中国汉族人群 KIR2DL1 基因进行高分辨等位基因水平的分型。研究结果显示, 有 3 份(1.32%)样本不存在 KIR2DL1 基因, 这与其他研究报道相似^[7,9]。KIR2DL1 高分辨等位基因在中国汉族人群中的频率分布呈现偏态集中分布, KIR2DL1*00302 为比例最高的等位基因, 达

表4 在受配体模式中供者KIR2DL1*00302和受者HLA-C高分辨等位基因频率的分布[例数(%)]

KIR2DL1/HLA-C	受配体完全缺失模式	有1个受配体缺失模式	无受配体缺失模式
	HLA-C1+C1 (39例个体,78个等位基因)	KIR2DL1/HLA-C1+C2 (32例个体,64个等位基因)	KIR2DL1/HLA-C2+C2 (4例个体,8个等位基因)
00302/01:02(C1)	17(11.33)	7(4.67) ^a	0 ^a
00302/07:02(C1)	11(7.33)	5(3.33)	0
00302/03:02(C1)	10(6.67)	5(3.33)	0
00302/08:01(C1)	10(6.67)	3(2.00)	0
00302/03:04(C1)	9(6.00)	4(2.67)	0
00302/14:02(C1)	6(4.00)	4(2.67)	0
00302/03:03(C1)	6(4.00)	0 ^a	0 ^a
00302/14:03(C1)	6(4.00)	0 ^a	0 ^a
00302/08:02(C1)	1(0.67)	0	0
00302/12:02(C1)	1(0.67)	3(2.00)	0
00302/12:03(C1)	1(0.67)	0	0
00302/08:03(C1)	0	1(0.67)	0
00302/06:02(C2)	0 ^b	23(15.33) ^b	5(3.33)
00302/04:01(C2)	0	5(3.33)	1(0.67)
00302/04:03(C2)	0	1(0.67)	0
00302/15:02(C2)	0	3(2.00)	1(0.67)
00302/15:05(C2)	0	0	1(0.67)

注: KIR:杀伤细胞免疫球蛋白样受体;与C1+C1相比,^aP<0.05;与C2+C2相比,^bP<0.05

84.82%,其次为KIR2DL1*00201,这与日本的报道相似^[10],与印第安人种和北爱尔兰人种的基因频率分布不同^[11-12]。

KIR基因与HLA基因位于不同的染色体,相互独立遗传,但KIR在NK细胞上的表达不仅受KIR基因型的控制,在一定程度上也受HLA的调控^[13]。在长期进化过程中,KIR和HLA共同进化,相互选择逐步形成了高效和精密的受配体系统。文献报道:只有iKIR与自身HLA-I类分子结合即受“教育”后才能更有效具备成熟完整的功能^[14]。我们发现KIR2DL1*00302与HLA-C2相关而与HLA-C1无关,这可能预示KIR2DL1*00302在进化过程中可能会更有效地经过HLA-C2组分子的“教育”,从而在缺失HLA-C2组配体的情况下能够表现出更强的杀伤受者白血病细胞的作用^[15]。另外我们对75对供者为KIR2DL1*00302、00302纯合与受者HLA-C位点进行分析发现,KIR2DL1*00302与HLA-C*01:02是最常见的缺失受配体模式,是最易产生异源反应活性的组合。因此,在allo-HSCT筛选供者过程中,进行KIR2DL1高分辨基因分型可预示供受者的配受体缺失模式,进而可判断移植后供者NK细胞在患者体内杀伤白血病细胞的异源反应活性强度。

在allo-HSCT后KIR2DL1是一种重要的调节NK细胞异源反应活性抑制型KIR。现有文献认为KIR2DS1作为HLA-C2组的受体在HSCT过程中调节NK细胞异源反应活性方面也发挥重要作用^[16-18],

本研究结果显示有38.33%个体在低分辨基因水平同时存在KIR2DL1和KIR2DS1基因,而且并未发现它们之间的连锁,但在KIR2DL1高分辨等位基因水平发现KIR2DL1*00302和KIR2DL1*00201均与KIR2DS1有连锁关系,提示我们KIR2DL1和KIR2DS1均作为HLA-C2的受体可能同时发挥调节NK细胞异源反应活性的作用。另有报道在体内和体外实验中均发现不同的KIR2DL1等位基因存在对NK细胞抑制活性功能上的差异,包括抑制细胞的脱颗粒、抑制γ-干扰素的分泌等,这种差异与KIR2DL1跨膜区245(R245)位上的精氨酸残基相关^[19]。有文献报道在无关HLA-12/12位点相合的HSCT中,供者KIR2DL1缺失配体HLA-C2的患者II~IV度急性GVHD的发生率更高,移植后KIR2DL1/KIR3DL1 mRNA的高表达与aGVHD相关^[3,20]。这些研究结果均提示研究KIR2DL1不应仅局限于低分辨水平。

参考文献

[1] Raulat DH, Vance RE, McMahon CW. Regulation of the natural killer cell receptor repertoire. Annu Rev Immunol, 2001, 19: 291-330.
 [2] Morishima Y, Yabe T, Matsuo K, et al. Effects of HLA allele and killer immunoglobulin-like receptor ligand matching on clinical outcome in leukemia patients undergoing transplantation with T-cell-replete marrow from an unrelated donor. Biol Blood Marrow Transplant, 2007, 13:315-328.

- [3] Bao XJ, Hou LH, Sun AN, et al. The impact of KIR2DS4 alleles and the expression of in the development of acute GVHD after unrelated allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*, 2010,45:1435-1441.
- [4] Parham P. MHC class I molecules and KIRs in human history health and survival. *Nat Rev Immunol*, 2005,5:201-214.
- [5] Leung W, Iyengar R, Turner V, et al. Determinants of antileukemia effects of allogeneic NK cells. *J Immunol*, 2004, 172:644-650.
- [6] Marsh SG, Parham P, Dupont B, et al. Killer- cell immunoglobulin- like receptor (KIR) nomenclature report, 2002. *Hum Immunol*, 2003, 64:648-654.
- [7] Han Y, Zhao L, Jiang Z, et al. Analysis of the expression of KIR and HLA-Cw in a Northeast Han population. *Exp Ther Med*, 2013,5:300-304.
- [8] 江波,王艾丽,鞠忠,等.内蒙古蒙古族人群杀伤细胞免疫球蛋白样受体基因簇多态性研究. *中华医学遗传学杂志*, 2011, 28: 336-340.
- [9] 韩瑜,焦立新,杨帆,等.吉林地区朝鲜族KIR基因多态性的研究. *中华血液学杂志*, 2011,32: 863-866.
- [10] Yawata M, Yawata N, Draghi M, et al. Roles for HLA and KIR polymorphisms in natural killer cell repertoire selection and modulation of effector function. *J Exp Med*, 2006, 203:633-645.
- [11] Rajalingam R, Krausa P, Shilling HG, et al. Distinctive KIR and HLA diversity in a panel of north Indian Hindus. *Immunogenetics*, 2002,53:1009-1019.
- [12] Meenagh A, Gonzalez A, Sleator C, et al. Investigation of killer cell immunoglobulin-like receptor gene diversity,KIR2DL1 and KIR2DS1. *Tissue Antigens*, 2008,72:383-391.
- [13] Shilling HG, Young N, Guethlein LA, et al. Genetic control of human NK cell repertoire. *J Immunol*, 2002,169:239-247.
- [14] Kim S, Poursine-Laurent J, Truscott SM, et al. Licensing of natural killer cells by host major histocompatibility complex class I molecules. *Nature*, 2005,436:709-713.
- [15] Elliott JM, Yokoyama WM. Unifying concepts of MHC-dependent natural killer cell education. *Trends Immunol*, 2011, 32:364-372.
- [16] Sivori S, Carlomagno S, Falco M, et al. Natural killer cells expressing the KIR2DS1-activating receptor efficiently kill T-cell blasts and dendritic cells: implications in haploidentical HSCT. *Blood*, 2011,117:4284-4292.
- [17] Venstrom JM, Pittari G, Gooley TA, et al. HLA-C-dependent prevention of leukemia relapse by donor activating KIR2DS1. *N Engl J Med*, 2012, 367: 805-816.
- [18] 张弦,张艳玲,王建玲,等.抑制性和激活性免疫球蛋白样受体在亲缘半相造血干细胞移植中的作用. *中华血液学杂志*, 2011,32:525-528.
- [19] Bari R, Bell T, Leung WH, et al. Significant functional heterogeneity among KIR2DL1 alleles and a pivotal role of arginine 245. *Blood*, 2009,114: 5182-5190.
- [20] Ludajic K, Balavarca Y, Bickeboller H, et al. KIR genes and KIR ligands affect occurrence of acute GVHD after unrelated, 12/12 HLA matched, hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2009, 44:97-103.

(收稿日期:2013-06-26)

(本文编辑:徐丽娟)

中华血液学杂志®

·读者·作者·编者·

本刊对图表的要求

作者投稿时,原稿中若有图(表),每幅图表应随内容排入相应段落,并另外将图表中附于文后1份,分别按其在正文中出现的先后次序连续编码。每幅图表应冠有图(表)题。说明性的文字应置于图(表)下方注释中,并在注释中标明图表中使用的全部非公知公用的缩写下词汇的全称。线条图高宽比例以5:7为宜。以计算机制图提供激光打印图样。照片图要求有良好的清晰度和对比度;图中需标注的符号(包括箭头)请用另纸标上,不要直接标注在照片上。每幅图的背面应贴上标签,注明图号、方向及作者姓名。若刊用人像,应征得本人的书面同意,或遮盖其能被辨认出系何人的部分。大体标本照片在图内应有尺度标记。病理照片要求注明染色方法和放大倍数。图表中如有引自他刊者,应注明出处。电子版投稿中图片建议采用JPG格式。

关于表格,建议采用三横线表(顶线、表头线、底线),如遇有合计和统计学处理内容(如 t 值、 P 值等),则在此行上面加一条分界横线;表内数据要求同一指标有效位数一致,一般按标准差的1/3确定有效位数,统计数据要有样本数。

本刊编辑部