·综 述·

移植物抗宿主病治疗药物及研发进展

徐嘉昳[1]，鲍粤华[2]，童贻刚[1]*，叶 杉[3]*
（1. 北京化工大学生命科学与技术学院，北京 100029；2. 杭州邦顺制药有限公司公司，浙江杭州 310011；
3. 杭州华东医药集团新药研究院有限公司，浙江杭州 310011）

摘要：移植物抗宿主病（graft-versus-host disease，GVHD）是异基因造血干细胞移植后最主要的并发症。激素类药物是治疗GVHD的首选药物，但在临床应用中有其局限性。该文就近年新上市的GVHD治疗药物和处在研发中的药物展开综述，为临床用药提供一定的借鉴。

关键词：移植物抗宿主病；治疗药物；研发进展
中图分类号：R979.9；R557 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2024)02-0198-06
DOI：10.13683/j.wph.2024.02.015

Therapeutic drugs and research and development progress of graft-versus-host disease

XU Jiayi[1], BAO Yuehua[2], TONG Yigang[1]*, YE Shan[3]*
(*1. College of Life Science and Technology, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China;*
2. Hangzhou Biosun Pharmaceutical Co., LTD, Hangzhou 310011, Zhejiang Province, China;
3. Hangzhou Huadong Medicine Group Pharmaceutical Research Institute Co., LTD, Hangzhou 310011, Zhejiang Province, China)

Abstract: Graft-versus-host disease(GVHD) is the most significant complication after allogeneic stem cell transplantation. Hormone drugs are the first choice for the treatment of GVHD, but they have limitations in clinical use. This paper reviewed the new GVHD therapeutic drugs and those under development, to provide a reference for clinical use.

Key words: graft-versus-host disease; therapeutic drug; research and development progress

移植物抗宿主病（graft-versus-host disease，GVHD）主要是异基因造血干细胞移植（allogeneic hematopoietic stem cell transplantation，allo-HSCT）所引起的并发症，是移植物的免疫细胞对受移植者靶细胞或组织启动免疫反应引起多系统损害的全身性疾病。allo-HSCT是治疗多种血液系统疾病的有效方法。国家血液病临床研究中心2021年公布的数据显示，近年来接受造血干细胞移植（hematopoietic stem cell transplantation，HSCT）的患者快速增加，2019年全国共报告接受allo-HSCT患者9 597例，占所有HSCT患者的78%[1]。GVHD是制约allo-HSCT疗效的主要因素之一，也是造成移植后非复发死亡的重要原因。根据GVHD的发生时间可将其进一步分为急性（acute，a)GVHD和慢性GVHD(chronic，c)GVHD，前者在移植后100天内发生，后者在移植后100天后发生。资料显示，接受allo-HSCT后，aGVHD发生率为13%～47%[2]，cGVHD发生率为30%～70%[3]。

目前，GVHD的一线标准疗法为糖皮质激素类药物，但疗效有限，cGVHD的一线治疗有效率约为50%[2]，次优反应率高达40%～60%，且约50%的

收稿日期：2023-08-15
作者简介：徐嘉昳，硕士研究生，研究方向：生物信息学。
通信作者：叶杉，知识产权总监，高级工程师，研究方向：药物研发信息与医药知识产权。
童贻刚，教授，博士生导师，研究方向：生物安全、生物信息学。

患者会发展为激素难治性 GVHD[4]。临床上 GVHD 的治疗需求尚未得到满足，国内外制药公司均开展大量的新药研发。本文就国内外近几年新上市及研发中的 GVHD 治疗药物作综述，旨在为临床用药提供一定参考。

1 GVHD 发病机制

一直以来，aGVHD 被认为是由供者的 T 淋巴细胞激活所引起，故在治疗上也以针对 T 淋巴细胞为主[2]。一般认为其致病机制主要分为 3 个阶段：①移植前的化疗、预处理等因素使受移植者组织细胞损伤，释放炎症因子，激活受体抗原提呈细胞。②移植后，受体抗原提呈细胞活化供体 T 细胞，引起 T 淋巴细胞增殖、分化。③ T 淋巴细胞迁移至靶组织，杀伤靶细胞，导致组织破坏[5]。通常认为 aGVHD 所累积的靶器官主要为皮肤、肝脏以及肠道[6]。

cGVHD 的发病机制较为复杂，主要基于同种异形反应性 T 淋巴细胞、失调的 B 淋巴细胞相互作用以及先天免疫效应物，例如巨噬细胞、树突状细胞及中性粒细胞等[7]。cGVHD 是一种供体免疫细胞介导的自身免疫性疾病，主要病理生理机制为免疫炎症反应，常见的特征性病理改变为纤维化[3]。cGVHD 也可由 aGVHD 发展而来。cGVHD 受累靶器官众多，主要包括皮肤、关节、口腔黏膜、肝脏、胃肠道、肺部及眼部[8]。此外，cGVHD 通常还伴有严重的免疫抑制，其引起的反复感染也是导致受移植者死亡的重要原因[9]。

2 经典治疗药物

糖皮质激素类药物是治疗 aGVHD 的一线标准药物，常用药物包括泼尼松（prednisone）及甲泼尼龙（methylprednisolone）。在糖皮质激素治疗过程中，一般自第 5 天起开始逐步减量，但很多患者在此过程中会出现复发。有文献[10]报道，泼尼松联合抗胸腺球蛋白（anti-themocyte globulin，ATG）治疗未能较单用泼尼松获得更好疗效，且会导致患者感染风险增加。长期使用糖皮质激素易引起骨质疏松、感染等不良反应。糖皮质激素联合或不联合钙调神经磷酸酶抑制剂（calcineurin inhibitor，CNI），如环孢素（cyclosporin）等，是 cGVHD 的一线标准治疗方案，治疗有效率约为 50%[3,11]。免疫抑制剂治疗一般在初次确诊后即需开始[12]。在使用糖皮质激素的同时增加 CNI，虽无法增强治疗效果，但可减少糖皮质激素用量，从而减少不良反应。CNI 的常见不良反应为肾功能损伤，故需常规监测 CNI 血药浓度及血清肌酐。除 cGVHD 的一线治疗药物外，二线药物的疗效有限，无论选择何种药物，其有效率约为 30%[13]。目前还未有治疗 GVHD 的标准二线治疗方案。

实际治疗中，约一半的患者对激素治疗反应不佳，称为激素难治性 GVHD[14]。激素难治性 aGVHD 患者接受传统治疗方案的预后不佳，6 个月生存率仅约 50%，生存超过 2 年的不足 30%[11]。

3 近几年新上市药物

因 GVHD 与供者的 T 淋巴细胞激活有关，近几年新上市的药物虽然作用靶点各不相同，但基本上均通过抑制 T 淋巴细胞激活发挥治疗作用。

3.1 伊布替尼（ibrutinib）

伊布替尼是全球首个上市的布鲁顿酪氨酸激酶（Bruton's tyrosine kinase，BTK）/ 白介素 -2 诱导 T 淋巴细胞激酶抑制剂（interleukin-2 inducible T cell kinase，ITK），其通过抑制 BTK 信号通路，进而抑制 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞增殖、活化，可通过 BTK 阻断 B 淋巴细胞的激活，以及通过 ITK 抑制驱动 cGVHD 发展的特异性 T 淋巴细胞辅助亚群[15]。自 2013 年美国 FDA 批准伊布替尼上市以来，其适应证在不断增加。

2017 年 8 月，伊布替尼在美国被批准用于一种或多种系统治疗失败后的成年 cGVHD 患者[16]。这是伊布替尼在肿瘤治疗领域之外的首个适应证。2022 年 8 月，该药在美国被批准用于治疗 1 岁及以上系统治疗失败后的 GVHD 患儿，且获批剂型中包含口服混悬剂，这为患者的治疗提供更多选择。上述审批是基于一项Ⅰ/Ⅱ期临床研究（NCT03790332）数据。该研究显示，第 25 周，所纳入的复发 / 难治

性中重度 cGVHD 患儿的总缓解率（overall response rate，ORR）为 60%[95% 置信区间（confidence interval，CI）：44 ～ 74]，安全性与伊布替尼在既往其他研究中一致[17]。

3.2 芦可替尼（ruxolitinib）

芦可替尼是首个针对激素难治性 GVHD 的治疗药物，其是一种 Janus 相关激酶（Janus associated kinases，JAK）抑制剂，由美国因塞特公司研发，于 2011 年 11 月获美国 FDA 批准上市，用于治疗中高风险骨髓纤维化（myelofibrosis，MF），包括原发性 MF、真性红细胞增多症（polycythemia vera）继发的 MF 及原发性血小板增多症（primary thrombocytosis）继发的 MF。

JAK 作为细胞内传递信号的酪氨酸激酶，是 JAK/ 信号传导及转录激活蛋白（signal transducer and activator of transcription，STAT）信号通路的关键组成，与多种炎症细胞因子的激活相关，可调节细胞增殖、分化及调亡过程。芦可替尼通过抑制 JAK1/2 信号转导，减少供者效应 T 细胞增殖，抑制针对同种异型抗原的促炎性细胞因子生成，介导抗原呈递细胞功能损伤，发挥 cGVHD 治疗作用[18]。2019 年 5 月美国 FDA 批准芦可替尼与类固醇联合治疗激素难治性 aGVHD。这是美国 FDA 批准的首个也是唯一针对该适应证的治疗方法[19]。在美国，每年高达 50% 的 aGVHD 患者对类固醇反应不足。激素难治性 aGVHD 患者预后较差。REACH-1 是一项开放标签、单臂、多中心临床研究，结果显示，治疗第 28 天时，ORR 为 57%，完全缓解率（complete response，CR）为 31%[20]。该研究为上述适应证的获批提供数据支持。

2021 年 9 月，美国 FDA 批准将芦可替尼用于治疗 12 岁及以上经 1 或 2 种系统治疗失败后的 cGVHD 患者。这一批准是基于 REACH-3 研究所提供的数据。REACH-3 是一项随机、开放标签、多中心Ⅲ期临床研究[21]。该研究共纳入 329 例患者，以探究芦可替尼治疗激素难治性 cGVHD 有效性及安全性。结果显示，第 24 周时，芦可替尼组 ORR 高于对照组（49.7% *vs* 25.6%，$P < 0.000\ 1$）；芦可替尼常见不良反应为贫血（anemia）及血小板减少症（thrombocytopenia）。

2023 年 4 月，芦可替尼在我国获批用于治疗对糖皮质激素或其他系统治疗应答不充分的 12 岁及以上 aGVHD 患者。一项国际多中心、随机、Ⅲ期临床研究为此次审批提供临床数据[22]。该研究显示，治疗 28 天时，芦可替尼组 ORR 为 62%，约为对照组 1.6 倍；56 天持续 ORR 为 40%，约为对照组 2 倍；此外，芦可替尼还可显著延长患者生存期，中位总生存期为 11.1 个月，而对照组仅为 6.5 个月。

3.3 贝舒地尔（belumosudil）

贝舒地尔是选择性 Rho 卷曲螺旋蛋白激酶（Rho associated coiled-coil-containing protein kinase，ROCK）2 抑制剂，ROCK2 介导的信号通路在调节炎症和纤维化反应中具有重要作用。贝舒地尔能通过减少 STAT3 磷酸化、加强 STAT5 磷酸化，从而下调过度活化的辅助性 T 淋巴细胞，并增强调节性 T 淋巴细胞功能，显著抑制与 cGVHD 密切相关的关键细胞因子白介素（interleukin，IL）-21、IL-17 及 γ - 干扰素的产生。

贝舒地尔由 Kadmon 公司研发，于 2021 年 7 月获美国 FDA 批准用于治疗已接受过 2 种前期全身性治疗的 cGVHD 儿童（12 岁及以上）及成年患者。这是首个也是目前唯一获批的抑制 ROCK2 的小分子疗法。一项随机、开放、多中心关键性临床研究显示，贝舒地尔组 ORR 为 75%，CR 为 6%；首次缓解所需的中位时间为 1.8 个月，中位缓解持续时间为 1.9 个月，62% 病情缓解的患者在缓解后至少 12 个月不需要使用新的全身性疗法[23]。该研究为贝舒地尔的获批上市提供临床依据。2019 年 11 月 7 日，烨辉医药与 Kadmon 公司达成战略合作，获得贝舒地尔用于治疗 GVHD 在中国临床开发及商业化的独家授权，并已于 2023 年 8 月在国内获批上市。

3.4 阿巴西普（abatacept）

阿巴西普由百时美施贵宝公司研发生产。美国

FDA 于 2021 年 12 月 15 日批准其与 CNI、甲氨蝶呤（methotrexate）联合用于预防 aGVHD。一项Ⅱ期临床研究为该审批提供临床依据。研究结果显示，阿巴西普能显著降低严重 aGVHD 的发生风险，且不会增加疾病复发风险[24]。

阿巴西普是一种通过重组 DNA 技术获得的蛋白质，属于生物制剂。该药是一种选择性 T 淋巴细胞共刺激调节剂和细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 激动剂，通过与抗原递呈细胞上的 CD80 和 CD86 结合进而阻断二者与 T 细胞上 CD28 的相互作用，抑制 T 细胞的激活，从而预防 aGVHD 的发生。美国 FDA 最早于 2005 年批准阿巴西普用于风湿性关节炎（rheumatic arthritis）成年患者，此后多次批准新增适应证，其虽非新药，但却是美国 FDA 批准的首个用于预防 aGVHD 的药物。

4 药物研发现状

目前虽然有部分 GVHD 的治疗新药上市，但仍有多个药物仍处于临床试验阶段。

4.1 国外在研新药

4.1.1 CSL-964

CSL-964 是 α-1 蛋白酶抑制剂，其为丝氨酸蛋白酶抑制剂，具有抗炎、抗凋亡及免疫调节作用，在自身免疫性疾病及炎症性疾病中具有治疗作用。CSL Behring 拟将 CSL-964 用于预防、治疗接受 allo-HSCT 的高危青少年和成年 aGVHD 患者，以及青少年和成年类固醇难治性 aGVHD 患者[25]。其主要通过抑制炎症、增加调节性 T 淋巴细胞与效应 T 淋巴细胞比例以发挥对 GVHD 的预防及治疗作用。2019 年 3 月 CSL-964 开始Ⅱ/Ⅲ期临床研究（NCT03805789）[26]；2020 年 1 月启动的Ⅲ期临床研究（NCT04167514）探索 CSL-964 联合皮质类固醇治疗高危 aGVHD 的作用，预计 2024 年 5 月完成[27]，在 2024 年至 2027 年期间上市。

4.1.2 DSM-9843（Lp-299v）

美国国家癌症研究所正在研发的 DSM-9843 是一种植物乳杆菌 299v 菌株。胃肠道是 GVHD 患者最常受累靶器官，预期将其用于预防儿童 aGVHD，以及延缓 GVHD 患者胃肠道症状进展。2018 年 4 月，在儿童中启动预防 GVHD 的Ⅲ期临床研究（NCT03057054），预计将于 2023 年 6 月完成[28]。

4.1.3 维得利珠单抗（vedolizumab）

维得利珠单抗由日本武田制药公司研发，是一种肠道选择性生物制剂，为人源化单克隆抗体，能特异性拮抗 α4β7 整合素，抑制 α4β7 整合素与肠黏膜寻址蛋白细胞粘附分子 -1 的结合，但不抑制血管细胞粘附分子 -1 的结合；其通过结合整合素 α4β7 来调控淋巴细胞向肠道的迁移，进而表现出肠道特异性抗炎效果。

2020 年 5 月，欧盟及日本对接受同种异体 HSCT 的患者开展 GVHD 预防的Ⅲ期临床研究；2023 年 2 月报告研究结果，在移植后的第 180 天，维得利珠单抗组生存率为 85.5%，而安慰剂组为 70.9%（HR ＝ 0.45，95%CI：0.27 ～ 0.73，P ＜ 0.001）；此外，维得利珠单抗还可提高无复发生存率（HR ＝ 0.56，95%CI：0.37 ～ 0.86，P ＝ 0.004 3）、无器官受累生存率（HR ＝ 0.59，95%CI：0.39 ～ 0.91，P ＝ 0.020 4）[29]。

4.2 国内在研新药

越来越多的研究及临床应用经验证实 JAK1/JAK2 通路在 GVHD 发病机制中的作用，故国内开展 JAK 抑制剂临床研究。2021 年 4 月泽璟制药启动 JAK 抑制剂盐酸杰克替尼（jaktinib）治疗 GVHD 的Ⅱ期临床研究，该研究预计招募 60 例患者，以评估该药用于激素难治性 aGVHD 患者的安全性和有效性，但进展缓慢[30]。

2020 年 4 月，恒瑞开展 JAK 抑制剂艾玛昔替尼（ivarmacitinib）的Ⅰ期临床研究（NCT04146207），以评估其在中重度 cGVHD 患者中的作用。2022 年 12 月的第 64 届美国血液学学会大会上，恒瑞公布艾玛昔替尼联合泼尼松一线治疗 cGVHD 的Ⅰ期研究临床数据。该研究共纳入 18 例患者，其中 5 例（27.8%）为中度 cGVHD 患者，13 例（72.2%）为严重 cGVHD

患者。首次给药后，第 4 周 ORR 达到 94.4%，4 例患者（22.2%）达到完全缓解，13 例患者（72.2%）部分缓解[31]。

2023 年 1 月 17 日，上海和誉生物医药科技有限公司宣布，其在研的 CSF-1R 抑制剂 pimicotinib（ABSK021）获准开展 II 期临床研究[32]，并于 6 月完成首例患者给药。cGVHD 主要病理生理过程为免疫炎症反应，常见特征性病理改变是慢性组织修复和纤维化。在此过程中，依赖集落刺激因子（colony stimulating factor，CSF）-1 活化的巨噬细胞，促进炎症反应及组织损伤，加速异常组织修复和纤维化，导致 cGVHD 的表现。Pimicotinib 可阻断 CSF-1/CSF-1 受体信号通路，调节并改变巨噬细胞功能，在多种巨噬细胞相关疾病中发挥作用，从而对 cGVHD 发挥治疗作用。

5 结语

GVHD 是 allo-HSCT 后的严重并发症，亦是引起患者死亡的主要原因。其发生机制涉及免疫细胞活化增殖、效应细胞因子产生、炎症信号传导及纤维化等相关通路及信号传递，且 aGVHD、cGVHD 所涉及通路并不完全相同，故作用靶点及治疗药物不尽相同。近年来，不断有新的治疗药物被研制、投入使用，但仍有较多临床需求未能被满足。除上文所述在研药物外，还有不少处于研发更早期的药物，其所涉及的作用靶点各异，例如抗粒细胞 - 巨噬细胞 CSF 单克隆抗体药物 lenzilumab、长效合成肽胰高素样肽类似物 aparglutide、选择性口服极光激酶 A 抑制剂 VIC-1911 以及受体相互作用蛋白激酶 1AC-003 等。相信随着研发推进，有望进一步提高 allo-HSCT 成功率，延长患者移植后生存期。

参考文献：

[1] Xu LP, Lu PH, Wu DP, *et al*. Hematopoietic stem cell transplantation activity in China 2019: a report from the Chinese Blood and Marrow Transplantation Registry Group[J]. Bone Marrow Transplant, 2021, 56(12): 2940-2947.

[2] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识(III)——急性移植物抗宿主病(2020年版)[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(7): 529-536.

[3] 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.

[4] Hill L, Alousi A, Kebriaei P, *et al*. New and emerging therapies for acute and chronic graft versus host disease[J]. Ther Adv Hematol, 2018, 9(1): 21-46.

[5] Fiuza-Luces C, Garatachea N, Simpson RJ, *et al*. Understanding graft-versus-host disease. Preliminary findings regarding the effects of exercise in affected patients[J]. Exerc Immunol Rev, 2015, 21: 80-112.

[6] Antin J, Ferrara J. Cytokine dysregulation and acute graft-versus-host disease[J]. Blood, 1992, 80(12): 2964-2968.

[7] Kuba A, Raida L. Graft versus host disease: from basic pathogenic principles to DNA damage response and cellular senescence[J]. Mediators Inflamm, 2018, 2018: 9451950.

[8] Busca A, Saroglia E, Lanino E, *et al*. Mycophenolate mofetil(MMF) as therapy for refractory chronic GVHD(cGVHD) in children receiving bone marrow transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2000, 25(10): 1067-1071.

[9] 朱雯. 西罗莫司联合钙调磷酸酶抑制剂治疗激素耐药/依赖的慢性移植物抗宿主病(cGVHD)[D]. 重庆: 中国人民解放军陆军军医大学, 2022.

[10] Cragg L, Blazar BR, Defor T, *et al*. A randomized trial comparing prednisone with antithymocyte globulin/prednisone as an initial systemic therapy for moderately severe acute graft-versus-host disease[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2000, 6(4A): 441-447.

[11] Jagasia M, Perales MA, Schroeder MA, *et al*. Ruxolitinib for the treatment of steroid-refractory acute GVHD(REACH1): a multicenter, open-label phase 2 trial[J]. Blood, 2020, 135(20): 1739-1749.

[12] Dignan FL, Amrolia P, Clark A, *et al*. Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease[J]. Br J Haematol, 2012, 158(1): 46-61.

[13] Flowers ME, Martin PJ. How we treat chronic graft-versus-host disease[J]. Blood, 2015, 125(4): 606-615.

[14] Toubai T, Magenau J. Immunopathology and biology-based

treatment of steroid-refractory graft-versus-host disease[J]. Blood, 2020, 136(4): 429-440.

[15] Dubovsky JA, Flynn R, Du J, *et al*. Ibrutinib treatment ameliorates murine chronic graft-versus-host disease[J]. J Clin Invest, 2014, 124(11): 4867-4876.

[16] U.S. Food and Drug Administration. FDA expands ibrutinib indications to chronic GVHD[EB/OL]. (2017-08-02)[2023-07-10]. https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-expands-ibrutinib-indications-chronic-gvhd.

[17] Miklos D, Cutler CS, Arora M, *et al*. Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy[J]. Blood, 2017, 130(21): 2243-2250.

[18] Hechinger AK, Smith BAH, Flynn R, *et al*. Therapeutic activity of multiple common γ-chain cytokine inhibition in acute and chronic GVHD[J]. Blood, 2015, 125(3): 570-580.

[19] Martini DJ, Chen YB, DeFilipp Z. Recent FDA approvals in the treatment of graft-versus-host disease[J]. Oncologist, 2022, 27(8): 685-693.

[20] Przepiorka D, Luo L, Subramaniam S, *et al*. FDA approval summary: ruxolitinib for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease[J]. Oncologist, 2020, 25(2): e328-e334.

[21] Zeiser R, Polverelli N, Ram R, *et al*. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory chronic graft-versus-host disease[J]. N Engl J Med, 2021, 385(3): 228-238.

[22] Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, *et al*. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory acute graft-versus-host disease[J]. N Engl J Med, 2020, 382(19): 1800-1810.

[23] Przepiorka D, Le RQ, Ionan A, *et al*. FDA approval summary: belumosudil for adult and pediatric patients 12 years and older with chronic GVHD after two or more prior lines of systemic therapy[J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(12): 2488-2492.

[24] Watkins B, Qayed M, McCracken C, *et al*. Phase Ⅱ trial of costimulation blockade with abatacept for prevention of acute GVHD[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(17): 1865-1877.

[25] Marcondes AM, Hockenbery D, Lesnikova M, *et al*. Response of steroid-refractory acute GVHD to α1-antitrypsin[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2016, 22(9): 1596-1601.

[26] Clinical Trials.gov. The safety and efficacy of α-1 Antitrypsin (AAT) for the prevention of graft-versus-host disease (GVHD) in patients receiving hematopoietic cell transplant (MODULAATE)[EB/OL]. (2023-07-17)[2023-07-20]. https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03805789?term=NCT03805789&rank=1.

[27] Clinical Trials.gov. Treatment of GVHD in hematopoietic stem cell transplant(HSCT) Recipients using AAT plus corticosteroids(CS) compared with corticosteroids alone(BMT CTN 1705)[EB/OL]. (2023-07-17)[2023-07-20]. https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04167514?term=NCT04167514&rank=1.

[28] Clinical Trials.gov. Lactobacillus plantarum in preventing acute graft versus host disease in children undergoing donor stem cell transplant[EB/OL]. (2023-07-17)[2023-07-20]. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03057054?cond=NCT03057054&rank=1.

[29] Takeda Pharmaceutical Company. Takeda presents positive results from phase 3 study of vedolizumab for prevention of intestinal acute graft-versus-host disease(AGVHD) in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation(allo-HSCT)[EB/OL]. (2023-02-18)[2023-07-20]. https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2023/takeda-presents-positive-results-from-phase-3-study-of-vedolizumab/.

[30] 药物临床试验登记与信息公示平台. 盐酸杰克替尼片治疗激素难治性的急性移植物抗宿主病Ⅱ期临床试验[EB/OL]. (2023-02-18)[2023-07-20]. http://www.chinadrugtrials.org.cn/clinicaltrials.searchlistdetail.dhtml.

[31] Qiu H, Niu J, Sun X, *et al*. Phase Ⅰ study of SHR0302, a selective JAK1 inhibitor, combined with prednisone for first-line treatment of chronic graft-versus-host disease after allo-HSCT[J]. Blood, 2022, 140(Supplement 1): 7624.

[32] 上海和誉生物医药科技有限公司. 和誉医药创新CSF-1R抑制剂Pimicotinib(ABSK021)获NMPA批准开展cGVHDⅡ期临床试验[EB/OL]. (2023-01-17)[2023-07-20]. https://www.abbisko.com/cn/newsDetail/138.html.

(编辑：王 佳)