

异基因造血干细胞移植后血脂异常的发生机制及防治要点

董珈余 窦颖

【摘要】 异基因造血干细胞移植（allo-HSCT）是治疗多种血液系统及免疫系统疾病的有效手段，但术后存在感染、移植物抗宿主病等并发症。血脂异常是 allo-HSCT 后常见的并发症之一，与移植物抗宿主病、免疫抑制药应用、心血管疾病、代谢综合征等存在密切联系，allo-HSCT 后造血重建与脂质代谢也有相关性。因此，本文就 allo-HSCT 后脂质代谢情况、allo-HSCT 后影响血脂异常的机制与相关因素、血脂异常对 allo-HSCT 后并发症的影响、allo-HSCT 后血脂异常的预防及治疗等方面进行综述，旨在探寻 allo-HSCT 后血脂异常的影响和意义，为 allo-HSCT 后血脂异常的防治提供参考。

【关键词】 造血干细胞移植；血脂异常；移植物抗宿主病；造血重建；免疫抑制药；感染；脂质代谢；他汀类药物

【中图分类号】 R457, R344 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2024) 06-0019-06

The pathogenesis and prevention of dyslipidemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation Dong Jiayu, Dou Ying. Department of Hematology and Oncology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Child Rare Diseases in Infection and Immunity, Chongqing 400014, China
Corresponding author: Dou Ying, Email: douying523@aliyun.com

【Abstract】 Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is an effective treatment for a variety of hematopoietic and immune system diseases, but it is associated with postoperative complications such as infection and graft-versus-host disease. Dyslipidemia is one of the common complications after allo-HSCT, which is closely related to graft-versus-host disease, the use of immunosuppressants, cardiovascular diseases and metabolic syndrome, etc. Hematopoiesis reconstruction after allo-HSCT is also related to lipid metabolism. Therefore, this article reviews the lipid metabolism after allo-HSCT, the mechanisms and related factors affecting dyslipidemia after allo-HSCT, the impact of dyslipidemia on post-transplant complications, and the prevention and treatment of dyslipidemia after allo-HSCT, aiming to explore the impact and significance of dyslipidemia after allo-HSCT, and to provide references for the prevention and treatment of dyslipidemia after allo-HSCT.

【Key words】 Hematopoietic stem cell transplantation; Dyslipidemia; Graft-versus-host disease; Hematopoiesis reconstruction; Immunosuppressant; Infection; Lipid metabolism; Statin

异基因造血干细胞移植（allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT）是重建造血和免疫功能的有效治疗手段，用于治疗多种血液、免疫系统疾病等。但术后存在一系列并发症，包括感染、

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2024145

基金项目：重庆市自然科学基金（CSTB2023NSCQ-MSX0212）

作者单位：400014 重庆，重庆医科大学附属儿童医院血液肿瘤科 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心 儿童发育疾病研究教育部重点实验室 儿童感染与免疫罕见病重庆市重点实验室

作者简介：董珈余（ORCID 0009-0007-3807-6536），硕士研究生，研究方向为造血干细胞移植，Email: codadjy@qq.com

通信作者：窦颖（ORCID 0000-0001-9037-6420），副教授，研究方向为造血干细胞移植，Email: douying523@aliyun.com

移植物抗宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD)、植入失败、血脂异常等。其中血脂异常是一种脂蛋白代谢异常疾病,包括总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 水平升高和高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 水平降低,与 allo-HSCT 相关的 GVHD、免疫抑制药应用、肠外营养、心血管疾病、代谢综合征等存在密切联系^[1-3]。有研究表明,allo-HSCT 后造血重建与脂质代谢存在相关性^[4],目前在这方面尚无全面性的研究。本文从 allo-HSCT 后脂质代谢情况、allo-HSCT 后影响血脂异常的机制与相关因素、血脂异常对 allo-HSCT 后并发症的影响和血脂异常的预防及治疗等方面进行综述,以期对 allo-HSCT 后血脂异常的防治提供参考。

1 allo-HSCT 后脂质代谢情况

无论是儿童还是成人患者,血脂异常都是 allo-HSCT 后近期及远期的常见表现^[5-7]。Bis 等^[8]研究表明,HSCT 后最常见的血脂异常是甘油三酯水平升高 (82.91%),其次是胆固醇升高 (75.00%) 和 HDL 水平降低 (62.96%)。Blaser 等^[9]研究表明,allo-HSCT 患者大多出现胆固醇 (73.4%)、甘油三酯 (72.5%) 水平升高。allo-HSCT 后血脂异常中甘油三酯、胆固醇水平升高常见,LDL 水平异常的情况最少见^[8-12],可能与 allo-HSCT 影响 HDL 和甘油三酯的协同调节途径,而不影响 LDL 相关蛋白的产生过程有关^[4]。在成人中发现女性与血脂异常有关^[10],在儿童人群中未发现性别与血脂异常的相关性^[8],推测可能是雌激素水平影响了脂质代谢。

allo-HSCT 后血脂异常并非持续处于高水平,而是随时间变化逐渐降低。一项前瞻性研究表明,allo-HSCT 儿童在 6 个月的短期随访中,血脂异常的程度逐渐减轻^[11]。一项成人研究也表明,allo-HSCT 后甘油三酯水平升高并在术后 3 个月达到峰值,随后有所下降,但在 5 年的随访期间仍保持较高水平^[12]。相较于一般人群,allo-HSCT 患者更容易发生血脂异常,在远期预后中是心血管疾病和代谢综合征的风险因素^[13-14]。

2 allo-HSCT 影响脂质代谢的机制与相关因素

脂质代谢以肝脏为中心,包括外源性代谢途径,

如饮食摄入胆固醇和甘油三酯合成乳糜微粒参加代谢;以及内源性代谢途径,如肝脏合成极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL) 和胆固醇逆转运途径。allo-HSCT 对脂质代谢的影响是多因素的,饮食、全身照射、应用免疫抑制药、激素、年龄、肥胖、体力活动减少等都会产生影响^[15-17]。而移植前肿瘤、性别、年龄、体质量指数 (body mass index, BMI)、血脂异常家族史、血脂水平等与高脂血症的发生无明显相关性。

2.1 饮食结构

饮食中脂肪酸、碳水化合物、膳食纤维等对血脂有直接影响,过量摄入碳水化合物可导致 VLDL、甘油三酯、LDL 水平升高, HDL 水平下降。膳食纤维通过结合胆固醇、胆汁酸等干扰肠道脂质的吸收,减少血脂异常的发生^[18]。微量元素 (钙、锌、铬等)、维生素 (维生素 C、维生素 E) 等可通过调节脂质合成和代谢影响血脂水平。allo-HSCT 后由于肠道 GVHD、感染等原因,部分患者需接受肠外营养,高糖高脂营养液输注会升高血清胆固醇、甘油三酯水平^[8,19],而添加不饱和脂肪酸可以降低发生血脂异常的风险^[20]。

2.2 肠道脂质消化吸收异常

allo-HSCT 后药物使用及肠道感染会导致肠道微生物失调,而正常的肠道微生物群对维持脂质代谢稳态必不可少^[21],其通过小胶质细胞和迷走神经介导中枢调节,调节肝脏中的胆固醇代谢,促进脂质氧化和能量储存,维持肠道屏障等干扰脂质代谢^[22]。急性 GVHD (acute GVHD, aGVHD) 的发生会损伤胃肠道黏膜,破坏肠道屏障,引起胃肠道并发症,导致消化道对脂质的吸收功能改变,造成血脂异常。

2.3 脂质合成异常

allo-HSCT 后使用的免疫抑制药如环孢素、他克莫司、西罗莫司、糖皮质激素等均会导致脂肪酸合成受影响,改变脂质稳态^[22]。钙调磷酸酶抑制剂可通过降低胆汁酸合成下调 LDL 受体功能,诱导胆固醇合成,促进 VLDL 向 LDL 转变,使 LDL、胆固醇水平升高,且环孢素比他克莫司效果更明显^[23]。一项研究中,allo-HSCT 患者接受环孢素治疗 2 个月后,总胆固醇和 LDL 水平分别升高了 21% 和 31%^[15]。雷帕霉素靶蛋白抑制剂可增加肝脏脂质合成及降低脂质清除率,升高胆固醇、甘油三酯水平,甚至具有诱发糖尿病酮症酸中毒、胰腺炎的风险^[24]。糖皮质激素可增加脂肪生成和存储,刺激活化蛋白酶,加速胆固醇、脂

肪酸的合成。可见免疫抑制药的应用与血脂异常存在密切相关性,因不同药物代谢机制不同,其与血脂异常之间的作用存在差异。

2.4 脂质代谢异常

激素水平和患者性别会影响脂质代谢,男性患者 LDL 水平低于女性。由于雌激素分泌水平较高的保护作用,雌激素上调 LDL 受体的表达对 HDL 有增强作用。allo-HSCT 后前 6 个月女性患者 HDL 水平相对高于男性^[20],可能由于雌激素保持脂肪水解酶活性的保护因子^[8]。而在儿童患者中,并没有发现这种现象。甲状腺激素分泌功能也对脂质代谢产生影响^[20],甲状腺自身抗体升高的患者 LDL 水平升高,甘油三酯水平降低^[8]。

3 血脂异常对 allo-HSCT 后并发症的影响

3.1 脂质代谢与 aGVHD 的关系

aGVHD 是 allo-HSCT 后早期常见的并发症,主要由 T 细胞介导,常见靶器官为皮肤、消化道和肝脏等。aGVHD 是患者发生血脂异常的独立危险因素^[8],多变量分析中,Ⅱ~Ⅳ级 aGVHD 的发生与移植后高脂血症和高甘油三酯血症相关^[9],aGVHD 患者高脂血症的发生率更高^[10]。一项回顾性研究发现,aGVHD 患者术后 3 个月胆固醇水平显著升高^[9],可能与 aGVHD 累及胃肠道、肝脏,进而影响脂质代谢路径有关。该研究推测 LDL 水平可作为 aGVHD 发生的早期预测指标,当 LDL 水平 >3.4 mmol/L 时,aGVHD 的风险显著增加。可能是因为脂质代谢对 T 细胞增殖起重要作用,当脂质代谢受到抑制时,T 细胞增殖也会受到抑制^[23]。研究还表明,aGVHD 严重程度对血脂水平无显著性影响,两者之间的关系还有待进一步验证^[9]。以往的研究及临床应用也表明预防性使用他汀类降脂药物能降低 aGVHD 的发生率,发生 aGVHD 后他汀类药物也可起到治疗效果^[25-26],证实了 allo-HSCT 后血脂异常与 aGVHD 紧密相关。而另一方面,发生 aGVHD 后应用额外或强化的免疫抑制治疗也会对血脂造成影响^[10],使血脂异常与 aGVHD 的关系产生混淆。

3.2 脂质代谢与慢性 GVHD 的关系

慢性 GVHD (chronic GVHD, cGVHD) 是 allo-HSCT 后晚期发生的累及多个系统的免疫异常,发生

率为 30%~70%^[27],临床表现多样,个体差异大,病程持久,影响患者生活质量及远期生存。

血脂异常是 cGVHD 过程中的长期并发症。研究发现,肝脏中 cGVHD 通常伴随血清胆固醇、甘油三酯显著增高。肝内胆汁淤积症是高脂血症可能的病因,特别是胆汁淤积造成胆盐、胆固醇不能通过胆道排泄,引起胆汁淤积性高胆固醇血症。累及肾脏的 cGVHD 表现为肾病综合征时,也会导致血脂异常^[15]。

3.3 脂质代谢与造血重建的关系

高脂血症能引起骨髓内皮祖细胞 (endothelial progenitor cell, EPC) 功能障碍^[28],骨髓 EPC 损伤和造血干细胞异常不利于造血重建^[29],由此推断脂质代谢与造血重建之间存在一定的联系^[30],高脂血症很可能导致造血重建不良。一项研究发现,载脂蛋白 E 可促进微小 RNA 调节糖酵解和线粒体活性抑制造血^[31]。既往研究表明,血脂异常与 allo-HSCT 后造血重建存在关系,但具体关系尚未明确。临床研究方面直接反映脂质代谢对造血重建影响的数据较少,基础研究方面,不同的研究显示脂质增加对造血重建既有益处,也有弊端。

Hermetet 等^[32]研究了高脂饮食对小鼠骨髓造血干细胞的影响,发现与对照组小鼠相比,用高脂饮食喂养的小鼠骨髓细胞中原始造血干细胞近一半丢失,其在移植后表现出较低的造血重建潜力,小鼠骨髓细胞的外周血细胞重建更成熟,T 细胞重建减少,B 细胞不受影响。高脂饮食仅影响原代受体小鼠中造血干细胞的数量,对剩余造血干细胞重建造血的潜力没有影响,因为高脂饮食仅导致造血干细胞和早期祖细胞中的脂筏 (lipid raft, LR)^{hi} 细胞损失,而成熟祖细胞中的 LR^{hi} 细胞不受影响,甚至高脂饮食小鼠循环细胞比例增加,分裂能力更快。表明高脂饮食对小鼠造血重建的作用有两面性,高脂饮食可促进骨髓祖细胞的增殖,而脂肪细胞积累会损伤造血干细胞的功能。Hermetet 等^[32]研究未发现高脂饮食对 B 细胞重建的作用,Hirakawa 等^[33]研究却发现阻碍脂肪细胞去分化,会导致造血干细胞再生严重受损以及骨髓后 B 细胞生成障碍,但并非处于稳定状态,造血干细胞及其生态位的再生取决于骨髓脂肪细胞的细胞可塑性,可猜测脂肪有利于 allo-HSCT 后造血干细胞再生和 B 细胞生成。

Giger 等^[34]通过增加丙二酰辅酶 A 的水平来调节脂质代谢,结果发现主要通过增强淋巴重建改善造血

重建的能力。丙二酰辅酶 A 是可逆的脂肪酸 β -氧化抑制剂和生成脂肪的底物, 增加这种代谢物单一的水平, 用丙二酰辅酶 A 培养后造血干祖细胞的数量增加约 3 倍。丙二酰辅酶 A 处理的 LKS 细胞比对照组有更强的血液重建潜力。而另一项研究发现脂蛋白 (a) 具有诱导骨髓生成的作用, 能增强炎症反应, 使粒细胞-单核细胞祖细胞、促炎性 Ly6^{high} 单核细胞和巨噬细胞增加^[35]。

3.4 其他

血脂异常与感染、心血管疾病、代谢综合征、内分泌疾病等并发症亦有关。研究表明, allo-HSCT 后 C 反应蛋白与甘油三酯呈正相关, 与 HDL 呈负相关, 细菌、病毒和寄生虫感染与高脂血症的发展有关^[10,36]。高脂血症可能由炎症因子介导, 抑制脂蛋白脂肪酶, 导致组织内脂质动员。另外, 肠道感染会引起黏膜损伤、肠道菌群失调, 导致脂质的消化吸收障碍, 影响血脂水平^[37]。

多项研究表明, allo-HSCT 患者心血管疾病、代谢综合征、内分泌疾病等的发生率较一般人群增加, 是移植后的远期并发症, 其病死率也高于一般人群^[10,12,38-39]。血脂异常是心血管疾病、代谢综合征、内分泌疾病的危险因素, 也与代谢综合征、内分泌疾病等相互促进^[40]。所以治疗 allo-HSCT 后血脂异常是提升患者生活质量与远期预后的关键因素。

4 allo-HSCT 后血脂异常的预防及治疗

目前并无针对 allo-HSCT 后血脂异常预防措施的研究, 但 allo-HSCT 患者出现高脂血症时, 应用他汀类药物进行降脂治疗有效^[1,15]。他汀类药物可抑制 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A, HMG-CoA) 的转化, 减少肝脏中胆固醇产生并使 LDL 受体上调, 增加 LDL 清除。他汀类药物是 allo-HSCT 后最常用的降脂药物, 在一般人群中, 可使 LDL 和胆固醇降低 25%~60%, 甘油三酯降低 10%~37%。allo-HSCT 后使用他汀类药物, 可降低患者甘油三酯、胆固醇、LDL 水平, 有效改善血脂水平。他汀类药物还可增加 EPC 数量及功能, 改善血管内皮损伤, 可能是降低远期心血管事件发生的原因之一^[26,29]。也有证据表明, 他汀类药物参与 T 细胞共运输等免疫调节, 用于预防 GVHD 有良好效果,

同时保留移植物抗白血病 (graft-versus-leukemia, GVL) 效应^[26]。

贝特类药物、依折麦布等非他汀类药物也可用于 allo-HSCT 后降脂治疗^[1]。贝特类药物激动过氧化物酶体增殖物激活受体- α 激动剂, 减少 VLDL 的分泌, 增加肝脏对游离脂肪酸的摄取, 并增加 HDL 水平。依维苏单抗被用于治疗家族性高胆固醇血症, 在其临床试验中表现出较好的安全性^[41], 但目前 allo-HSCT 方面的临床应用仅见于 1 例重度血脂异常的患儿, 安全性和有效性还需要更多的数据支持^[42]。

5 小结与思考

血脂异常是 allo-HSCT 的常见并发症, 饮食营养、免疫抑制药应用、激素水平、感染等多种因素对脂质代谢产生影响。allo-HSCT 后高脂血症与 GVHD 存在相关性, 造血重建是 allo-HSCT 后关注的重要问题, 由于相关信号通路、代谢中间物、炎症反应等脂质代谢与免疫重建的相互作用, 脂质代谢对造血重建有着重要的影响。现有的研究提示血脂异常对造血重建既有有利影响, 也存在不利影响, 对于其具体机制和原理没有完善全面的阐述, 也缺乏临床研究数据, 仍有待发掘, 继续深入研究血脂代谢与造血重建的关系对 allo-HSCT 具有重大意义。他汀类药物可用于降脂治疗, 能预防 GVHD, 也保留 GVL 效应, 但血脂异常对 GVHD 与 GVL 效应分离方面是否有影响仍待研究。

参考文献:

- [1] MARINI BL, CHOI SW, BYERSDORFER CA, et al. Treatment of dyslipidemia in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21(5): 809-820. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.10.027.
- [2] BIELORAI B, PINHAS-HAMIEL O. Type 2 diabetes mellitus, the metabolic syndrome, and its components in adult survivors of acute lymphoblastic leukemia and hematopoietic stem cell transplantations[J]. Curr Diab Rep, 2018, 18(6): 32. DOI: 10.1007/s11892-018-0998-0.
- [3] VADMAND AC, NISSEN AA, MATHIESEN S, et al. Metabolic dysregulation in adult survivors of pediatric hematopoietic stem cell transplantation: the role of incretins[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2023, 108(2): 453-462. DOI: 10.1210/clinem/dgac561.
- [4] SKOCZEN S, TOMASIK PJ, FIJOREK K, et al. Concentrations of adipokines in children before and after hematopoietic stem cell transplantation[J]. Pediatr Hematol Oncol, 2016, 33(1): 21-38. DOI: 10.3109/08880018.2015.1135362.

- [5] HWANG S, LEE Y, YOON JH, et al. Long-term endocrine sequelae after hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents[J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2024, 29(2): 109-118. DOI: 10.6065/apem.2346046.023.
- [6] LEE SL, NGUYEN QN, HO C, et al. The late effects of haematopoietic stem cell transplants in paediatric patients: a 25 year review[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2024, DOI: 10.1210/clinem/dgae196[Epubaheadofprint].
- [7] HA J, PARK SH, PARK SS, et al. Metabolic disease incidence after allogeneic stem cell transplantation: a nationwide Korean case-control study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(4): 943-952. DOI: 10.1210/clinem/dgab900.
- [8] BIS G, SZLASA W, SONDAJ K, et al. Lipid complications after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in pediatric patients[J]. *Nutrients*, 2020, 12(9): 2500. DOI: 10.3390/nu12092500.
- [9] BLASER BW, KIM HT, ALYEA EP 3RD, et al. Hyperlipidemia and statin use after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012, 18(4): 575-583. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.08.003.
- [10] LU Y, YUAN D, PAN J, et al. Dyslipidemia in the first 100days and the association with acute Graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a single-center retrospective study in China[J]. *Transpl Immunol*, 2023, 78: 101829. DOI: 10.1016/j.trim.2023.101829.
- [11] CZOGAŁA W, CZOGAŁA M, KWIECIŃSKA K, et al. The expression of genes related to lipid metabolism and metabolic disorders in children before and after hematopoietic stem cell transplantation-a prospective observational study[J]. *Cancers*, 2021, 13(14): 3614. DOI: 10.3390/cancers13143614.
- [12] PREMSTALLER M, PERREN M, KOÇACK K, et al. Dyslipidemia and lipid-lowering treatment in a hematopoietic stem cell transplant cohort: 25 years of follow-up data[J]. *J Clin Lipidol*, 2018, 12(2): 464-480. e3. DOI: 10.1016/j.jacl.2017.11.008.
- [13] GERBEK T, THOMSEN BL, MUHIC E, et al. Metabolic syndrome as a late effect of childhood hematopoietic stem cell transplantation - a thorough statistical evaluation of putative risk factors[J]. *Pediatr Transplant*, 2023, 27(4): e14530. DOI: 10.1111/ptr.14530.
- [14] VASBINDER A, HOEGER CW, CATALAN T, et al. Cardiovascular events after hematopoietic stem cell transplant: incidence and risk factors[J]. *JACC CardioOncol*, 2023, 5(6): 821-832. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.07.007.
- [15] LU Y, MA X, PAN J, et al. Management of dyslipidemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Lipids Health Dis*, 2022, 21(1): 65. DOI: 10.1186/s12944-022-01665-3.
- [16] FIGUEIREDO AA, CAVACO D, DAMÁSIO I, et al. Endocrine complications after hematopoietic stem cell transplantation during childhood-Results from a close follow-up in a cohort of 152 patients[J]. *Clin Endocrinol*, 2023, 98(2): 202-211. DOI: 10.1111/cen.14826.
- [17] 曾江莉, 成娟. 造血干细胞移植后代代谢综合征的研究进展[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2023, 28(3): 202-205. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5323.2023.03.013.
- ZENG JL, CHENG J. Research progress of metabolic syndrome after hematopoietic stem cell transplantation[J]. *J China Pediatr Blood Cancer*, 2023, 28(3): 202-205. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5323.2023.03.013.
- [18] KIRKPATRICK CF, SIKAND G, PETERSEN KS, et al. Nutrition interventions for adults with dyslipidemia: a clinical perspective from the National Lipid Association[J]. *J Clin Lipidol*, 2023, 17(4): 428-451. DOI: 10.1016/j.jacl.2023.05.099.
- [19] BECHARD LJ, GUINAN EC, FELDMAN HA, et al. Prognostic factors in the resumption of oral dietary intake after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2007, 31(4): 295-301. DOI: 10.1177/0148607107031004295.
- [20] RANGEL-HUERTA OD, DE LA TORRE-AGUILAR MJ, MESA MD, et al. The metabolic impact of two different parenteral nutrition lipid emulsions in children after hematopoietic stem cell transplantation: a lipidomics investigation[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 3667. DOI: 10.3390/ijms23073667.
- [21] MURATORE E, LEARDINI D, BACCELLI F, et al. Nutritional modulation of the gut microbiome in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients[J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 993668. DOI: 10.3389/fnut.2022.993668.
- [22] JIA X, XU W, ZHANG L, et al. Impact of gut microbiota and microbiota-related metabolites on hyperlipidemia[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 634780. DOI: 10.3389/fcimb.2021.634780.
- [23] LIU Y, HUANG A, CHEN Q, et al. A distinct glycerophospholipid metabolism signature of acute graft versus host disease with predictive value[J]. *JCI Insight*, 2019, 5(16): 129494. DOI: 10.1172/jci.insight.129494.
- [24] PAUL S, NIRMAL G, CHADHA V, et al. Sirolimus-induced hypertriglyceridemia leads to acute pancreatitis and diabetic ketoacidosis post stem cell transplant for sickle cell disease[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2024, 46(1): e91-e93. DOI: 10.1097/MPH.0000000000002793.
- [25] HAMADANI M, AWAN FT, DEVINE SM. The impact of HMG-CoA reductase inhibition on the incidence and severity of graft-versus-host disease in patients with acute leukemia undergoing allogeneic transplantation[J]. *Blood*, 2008, 111(7): 3901-3902. DOI: 10.1182/blood-2008-01-132050.
- [26] HAMADANI M, CRAIG MD, GIBSON LF, et al. The evolving role of statins in hematopoietic stem and progenitor cell transplantation[J]. *Am J Blood Res*, 2011, 1(1): 57-64.
- [27] 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.
- Hematopoietic Stem Cell Application Group of Branch

- of Hematology of Chinese Medical Association, China Association for the Prevention of Hematology Diseases. Chinese consensus on the diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease(2021) [J]. *Chin J Hematol*, 2021, 7(4): 265-275. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.04.001.
- [28] ELAHI MM, MATATA BM. Effects of maternal high-fat diet and statin treatment on bone marrow endothelial progenitor cells and cardiovascular risk factors in female mice offspring fed a similar diet[J]. *Nutrition*, 2017, 35: 6-13. DOI: 10.1016/j.nut.2016.10.011.
- [29] SHI MM, KONG Y, SONG Y, et al. Atorvastatin enhances endothelial cell function in posttransplant poor graft function[J]. *Blood*, 2016, 128(25): 2988-2999. DOI: 10.1182/blood-2016-03-702803.
- [30] SARVAR D, EFFATPANAH H, AKBARZADEHLALEH P, et al. Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles: novel approach in hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 202. DOI: 10.1186/s13287-022-02875-3.
- [31] PHU TA, VU NK, NG M, et al. ApoE enhances mitochondrial metabolism via microRNA-142a/146a-regulated circuits that suppress hematopoiesis and inflammation in hyperlipidemia[J]. *Cell Rep*, 2023, 42(10): 113206. DOI: 10.1016/j.celrep.2023.113206.
- [32] HERMETET F, BUFFIÈRE A, AZNAGUE A, et al. High-fat diet disturbs lipid raft/TGF- β signaling-mediated maintenance of hematopoietic stem cells in mouse bone marrow[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 523. DOI: 10.1038/s41467-018-08228-0.
- [33] HIRAKAWA H, GAO L, TAVAKOL DN, et al. Cellular plasticity of the bone marrow niche promotes hematopoietic stem cell regeneration[J]. *Nat Genet*, 2023, 55(11): 1941-1952. DOI: 10.1038/s41588-023-01528-2.
- [34] GIGER S, KOVTONYUK LV, UTZ SG, et al. A single metabolite which modulates lipid metabolism alters hematopoietic stem/progenitor cell behavior and promotes lymphoid reconstitution[J]. *Stem Cell Rep*, 2020, 15(3): 566-576. DOI: 10.1016/j.stemcr.2020.07.021.
- [35] SCHNITZLER JG, POELS K, STIEKEMA LCA, et al. Short-term regulation of hematopoiesis by lipoprotein(a) results in the production of pro-inflammatory monocytes[J]. *Int J Cardiol*, 2020, 315: 81-85. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.05.008.
- [36] FILIPPAS-NTEKOUAN S, LIBEROPOULOS E, ELISAF M. Lipid testing in infectious diseases: possible role in diagnosis and prognosis[J]. *Infection*, 2017, 45(5): 575-588. DOI: 10.1007/s15010-017-1022-3.
- [37] LIN D, HU B, LI P, et al. Roles of the intestinal microbiota and microbial metabolites in acute GVHD[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2021, 10(1): 49. DOI: 10.1186/s40164-021-00240-3.
- [38] GRIFFITH ML, SAVANI BN, BOORD JB. Dyslipidemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: evaluation and management[J]. *Blood*, 2010, 116(8): 1197-1204. DOI: 10.1182/blood-2010-03-276576.
- [39] 曾江莉, 成娟. 单中心异基因造血干细胞移植患者术后代谢综合征的临床特征和生存分析[J]. *现代肿瘤医学*, 2024, 32(2): 300-304. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2024.02.018.
- ZENG JL, CHENG J. Clinical features and survival analysis of metabolic syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *J Mod Oncol*, 2024, 32(2): 300-304. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2024.02.018.
- [40] SUOMINEN A, HAAVISTO A, MATHIESEN S, et al. Physical fitness and frailty in males after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in childhood: a long-term follow-up study[J]. *Cancers*, 2022, 14(14): 3310. DOI: 10.3390/cancers14143310.
- [41] RANGWALA HS, FATIMA H, ALI M, et al. Evaluating the effectiveness and safety of evinacumab in treating hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2024, 24(4): 523-535. DOI: 10.1007/s40256-024-00649-1.
- [42] FACHIN A, DE CARLO C, MAESTRO A, et al. Rapid resolution of life-threatening hypertriglyceridemia after evinacumab administration in a pediatric HSCT recipient: a case report[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(8): 1069. DOI: 10.3390/ph16081069.

(收稿日期: 2024-07-23)

(本文编辑: 方引超 邬加佳)