

角膜移植免疫排斥反应细胞疗法的研究进展

罗丹 综述 赵敏 审校

400016 重庆医科大学附属第一医院眼科 重庆市眼科研究所 眼科学重庆市重点实验室

通信作者:赵敏, Email: minzhao2002@163. com

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2017. 09. 016

【摘要】 角膜移植术后免疫排斥反应是导致手术失败的主要原因,而临床上常用的免疫抑制剂存在着许多不良反应。细胞治疗效果确切,不良反应少,已成为新的研究热点。大量研究表明,在诱导、维持机体免疫耐受和免疫应答稳态方面具有重要作用的调节性 T 细胞能直接参与角膜移植术后免疫耐受的形成。近年来,树突状细胞被发现免疫系统中扮演着双重角色,除作为抗原递呈细胞诱发免疫反应外,不成熟或表达抑制性细胞因子的树突状细胞还可诱导免疫耐受。体内外研究表明,间充质干细胞是一种具有多向分化潜能的非造血基质细胞,可通过对免疫细胞的影响,诱导抗炎效应和/或免疫耐受状态,有效抑制器官移植排斥反应。而作为继 Tregs 之后的又一热点细胞,髓源性抑制细胞能由多种途径抑制效应性 T 细胞增生,减少细胞因子的分泌,促进 T 细胞凋亡,抑制 B 细胞、NK 细胞和巨噬细胞等的活动,甚至能诱导 Tregs 的产生,在抑制自身免疫性疾病和器官移植排斥中起着重要的作用。本文就以上 4 种细胞的免疫特点及其在角膜移植排斥反应治疗方面的研究进展进行综述。

【关键词】 角膜移植; 排斥反应; 细胞疗法

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81170822)

Recent advances of cellular therapy for corneal graft rejection Luo Dan, Zhao Min

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing Key Laboratory of Ophthalmology, Chongqing Eye Institute, Chongqing 400016, China

Corresponding author: Zhao Min, Email: minzhao2002@163. com

【Abstract】 Immune rejection is the leading cause of graft failure, and the main way for preventing corneal graft rejection is the application of immunosuppressive drugs. However, in the recent years, cellular therapy has been a new research hotspot for its targeted effect and fewer side effect. A lot of researches showed that Treg cells which are important in inducing and maintaining immunological tolerance could directly induce immune tolerance in corneal transplantation. In recent years, dendritic cells also are found to have a dual role in the immune system, except as antigen presenting cells to induce immune response. Immature or immunosuppressive cytokine-expressing dendritic cells can induce immune tolerance. Mesenchymal stem cells which have multiple differentiation potential can exert anti-inflammatory effects on immune cells and effectively inhibit organ transplant rejection *in vitro* and *in vivo*. As another hotspot besides Tregs, myeloid-derived suppressor cells can inhibit the proliferation of a broad range of immune cells (T and B cells, NK cells, and macrophages), induce T cells apoptosis, and even induce Tregs. This review provides an update of these four kinds of cells on their effects and developments in cellular therapy for experimental corneal graft rejection.

【Key words】 Keratoplasty; Rejection; Cellular therapy

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81170822)

角膜盲是世界第二大致盲眼病,发病率仅次于白内障,而角膜移植手术是目前治疗角膜盲患者唯一有效的方法。移植术后免疫排斥反应是角膜移植手术失败的主要原因,因此如何提高植片存活率成为目前眼科临床亟需解决的问题。近年来,细胞治疗逐渐成为研究的新热点,现将角膜移植免疫排斥反应细胞治疗的研究近况作一综述。

1 调节性 T 细胞

1.1 调节性 T 细胞的基本作用

CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs) 是 CD4⁺T 细胞的重要亚群,在人类和鼠类的胸腺、淋巴组织和外周血中,占 CD4⁺T 细胞的 5% ~ 10%。Tregs 可以抑制免疫系统对自身和外来抗原的应答,在诱导、维持机体免疫耐受和免疫

应答稳态方面具有十分重要的作用^[1]。目前认为 Tregs 主要通过以下途径发挥其免疫抑制功能:(1)细胞间的直接接触 Tregs 通过细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 和转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 与效应性 T 细胞 (effector T cells, Teff) 相应配体结合,抑制 Teff 细胞的信号通路,减少白细胞介素 (interleukin, IL)-2 等细胞因子的分泌;(2)树突状细胞的间接抑制途径^[2] Tregs 通过下调抗原递呈细胞 (antigen presenting cell, APC) 表面分子 (CD80、CD86 和 CD40 等) 的表达,抑制 APC 对 Teff 的抗原递呈与活化作用;(3)细胞因子途径分泌具有抑制作用的细胞因子,如 IL-10、TGF- β 等;(4)细胞溶解途径 Tregs 通过释放穿孔素和颗粒蛋白酶,使靶细胞死亡。

1.2 Tregs 在角膜移植免疫中的作用

Tregs 诱导的免疫耐受是移植物长期存活的重要机制之一,近年来的研究证实,该细胞在移植免疫领域有十分重要的意义。研究表明,Tregs 可参与眼局部免疫微环境的稳定调节,在角膜移植免疫排斥反应中发挥着重要作用。Chauhan 等^[3] 在小鼠同种异体角膜移植术后,通过研究术后未发生移植排斥小鼠与发生排斥小鼠的植片和局部引流淋巴结内 Tregs 的数量及功能是否存在差异,证实 Foxp3+Tregs 在眼局部参与了角膜移植术后免疫耐受的形成。同时,Western blot 法和 PCR 法检测表明,未排斥小鼠的 Tregs 中 Foxp3 蛋白和 mRNA 水平均高于排斥小鼠,推测眼部引流淋巴结 Tregs 中 Foxp3 的表达情况与免疫耐受程度相关,高表达 Foxp3 的 Tregs 具有更强的免疫抑制功能。

1.3 Tregs 在角膜移植中的治疗应用

多年来,国内外许多研究者都试图找到合适的药物来治疗或减轻角膜移植术后排斥反应,其中部分药物可通过增加 Tregs 达到一定的治疗效果。Zhu 等^[4] 通过每天给予角膜移植术后的小鼠 SIP1 滴眼剂,发现给药组角膜植片的存活时间明显延长。SIP1 可选择性地作用于外周淋巴细胞,促进其向周围淋巴器官归巢,抑制 T 细胞从胸腺向外周血释放,同时,可增加 Tregs 在眼部淋巴结和脾脏中的分布,达到抗排斥的效果。Wang 等^[5] 研究发现,术后联合给予角膜移植术后的小鼠全反式维甲酸和 TGF- β 有利于诱导免疫耐受,术后排斥率显著降低,推测此效应可能与打破 Th17-Treg 的平衡、促进 Treg 分化有关。研究结果显示,全反式维甲酸联合 TGF- β 治疗后,小鼠外周血、脾脏和引流淋巴结中的 Tregs 均增加,Foxp3 的表达也增强。

近年来有研究者将目光投向不良反应更小、效果更直接的细胞治疗。Guo 等^[6] 从正常小鼠分离出自然调节性 T 细胞 (natural regulatory T cells, nTreg),在体外使其扩增出数量较大的适应性调节性 T 细胞 (inducing regulatory T cells, iTreg)。体外检测显示, iTregs 抑制 Teff 的功能强于 nTregs,将这些 iTregs 由尾静脉输注给行角膜移植术的小鼠后,角膜植片的存活时间明显延长。研究还发现,输注的 iTregs 更易于迁移至眼部引流淋巴结和脾脏,从而发挥其诱导、维持免疫耐受和免疫应答稳态的作用。Tregs 的给予途径对免疫耐受的形成有重要影响, Hildebrand 等^[7] 遂由尾静脉和结膜下 2 条途径给不同年龄 (3

周龄和 10 周龄) 角膜移植术后的大鼠注射初始调节性 T 细胞,结果发现结膜下注射 Tregs 的幼年大鼠术后排斥率降低了 66.7%、成年大鼠降低了 33.3%,而尾静脉注射法无明显效果。推测其原因可能是,由尾静脉注射的 Treg 被血液稀释,最终迁移至眼部的数量太少,难以有效地发挥作用。

2 树突状细胞

2.1 树突状细胞的基本作用

树突状细胞 (dendritic cells, DCs) 是目前已知的机体内功能最强的 APC,也是活化初始 CD4⁺T 细胞最有效的 APC。未成熟 DCs 具有较强的迁移能力,但刺激初始 T 细胞活化的能力很弱,而成熟 DCs 能有效激活初始型 T 细胞,对免疫反应的启动、调控、应答环节起重要作用。

2.2 DCs 在角膜移植免疫中的作用

移植排斥反应中,DCs 等 APC 将供体抗原递呈给受体特异性的 T 淋巴细胞,辅助性 T 细胞在第一信号 (APC 递呈的异体抗原) 和第二信号 [APC 分泌的非特异性因子,如 IL-2、 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ)、IL-4] 的作用下被激活,诱发迟发型超敏反应 (delayed type hypersensitivity, DTH)。近年来,DCs 被发现在免疫系统中扮演着双重角色,除作为 APC 诱发免疫反应外,还能诱导中枢或周围性免疫耐受。利用不成熟或表达抑制性细胞因子的 DCs 诱导免疫耐受治疗角膜移植排斥反应提供了新的策略^[8-9]。

2.3 DCs 在角膜移植中的治疗应用

Hattori 等^[10] 应用小鼠同种异体角膜移植模型研究供体来源、免疫耐受的 DCs 能否抑制免疫排斥的间接识别通路,发现受体在供体骨髓来源的调节性 DCs 作用下能够生成大量粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)、IL-10 和 TGF- β_1 , 植片的存活时间显著延长,证明此类 DCs 可显著抑制免疫排斥间接识别通路,从而使移植细胞无法识别而启动排斥机制。Khan 等^[11] 通过 2 种方法修饰 DCs 后,将其应用于小鼠角膜移植模型,结果表明表达 CTLA4-KDEL 的 DCs 可显著降低 CD80/86 的表达,抑制同种异体 T 细胞增生,促使 Tregs 生成,角膜植片得以长期存活,证明了 DCs 修饰是一种潜在可行的诱导临床移植免疫耐受的方法。Li 等^[12] 研究发现,IL-10 修饰后 DCs 的主要组织相容性复合体 II (major histocompatibility complex-II, MHC II)、CD80、CD86 的表达均下调,并维持于不成熟状态,进而移植物的存活时间明显延长。还有许多研究应用其他具有抗炎作用或免疫抑制效应的化学修饰 DCs,如 TGF- β_1 、前列腺素 E2、组胺和维生素 D3^[13],也取得了一定的成果。

修饰的方法也是多种多样,除了采用基因转染,还有免疫抑制剂预处理,包括糖皮质激素、环孢素、FK506、霉酚酸酯,以改变 DCs 的分化和功能^[14]。如雷帕霉素处理后的受体来源的 DCs 被同种异体抗原刺激后, MHC 和共刺激分子 (尤其是 CD86) 的表达降低,还能促使受体的 Foxp3+Tregs 数量增加^[15]。

3 间充质干细胞

3.1 间充质干细胞的基本作用

间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 是一种具有多向分化潜能的非造血基质细胞^[16], 可通过对免疫细胞的影响, 诱导抗炎效应和/或免疫耐受状态。体内外研究表明, MSCs 能抑制 T 细胞的增生与活化。原因可能是 MSCs 可下调活化 T 细胞的 IL-2 受体的表达^[17], 也可能与 IL-10、TGF- β 、肝细胞生长因子、吲哚-2, 3 双加氧酶 (indoleamine-2, 3-dioxygenase, IDO)、一氧化氮 (nitric oxide, NO) 及前列腺素 E2 等因子有关。对于 DCs, MSCs 能下调其表面分子 (CD40、CD80、CD83 和 CD86) 的表达^[18]。

3.2 MSCs 在角膜移植中的治疗应用

动物模型中 MSCs 相继应用于皮肤移植、肾移植和肝脏移植等的研究。研究表明, MSCs 能够有效抑制器官移植排斥反应。近年来, MSCs 在角膜疾病方面也得到一定的重视, 目前 MSCs 已经应用于角膜移植排斥模型, 探讨其在角膜移植免疫排斥反应中的作用。

Treacy 等^[19]在大鼠角膜移植模型中, 于术前 7 d 和手术当天经尾静脉注射 3 种不同来源的 MSCs, 分别为同基因、同种异基因和第三方基因来源, 发现后 2 种来源的 MSCs 可以将术后植片的存活率从 20% 分别增至 90% 和 80%。研究发现, 这 2 个组大鼠角膜植片的自然杀伤 T 细胞浸润较对照组减少, 脾脏内 Tregs 增加, 且 Foxp3 的表达水平也较对照组增加。此研究证实, 同种异基因和第三方基因来源的 MSCs 可以降低角膜供体抗原的高致敏性, 改变移植体内的免疫调节微环境, 从而减弱 DTH, 显著延长同种异基因角膜植片的存活。Oh 等^[20]发现由尾静脉注射人源 MSCs (human MSCs, hMSCs) 能够减弱术后早期的炎症, 延长移植物的存活时间。PCR 法和 ELISA 法检测表明, 实验组术后早期 IL-2、IL-1 和 IL-12a 的表达下降, 术后 28 d IL-2、IFN- γ 、颗粒酶 B 和穿孔素表达减低, 眼部引流淋巴结内成熟 DCs 的比例也降低, 证明 hMSCs 可以抑制 APC 的功能。结果还显示 hMSCs 降低早期炎症反应的机制主要与肿瘤坏死因子刺激基因/蛋白-6 (tumor necrosis factor alpha stimulated gene-6, TSG-6) 抗炎因子的分泌有关。TSG-6 能降低角膜的混浊及新生血管化程度, 同时减少角膜炎性细胞的浸润, 并使促炎因子、趋化因子及促新生血管因子的表达下降。类似地, Omoto 等^[21]研究发现, 尾静脉给予的同基因 MSCs 能迁移到移植术后的角膜、结膜和淋巴结, 促使植片和淋巴结中成熟 MHC II⁺CD11⁺APC 和分泌 IFN- γ 的 Th1 细胞明显减少, 从而抑制对同种异基因抗原的免疫应答。

研究发现, 经全身输入的 MSCs 会不可避免地肺部截留^[22], 这也在一定程度上限制了静脉注射的 MSCs 向其他部位的迁移效率, 另外, 尾静脉输注 MSCs 的需求量较大且存在一定的全身不良反应。李斐等^[23]通过在大鼠角膜移植模型局部应用 MSCs, 发现结膜下注射 MSCs 显著延长大鼠异体穿透角膜移植术后植片的存活时间, 结果显示植片内 IFN- γ 、IL-2 表达降低, IL-4、IL-10 表达升高, 推测可能与 Th1/Th2 应答平衡发生改变有关^[24]。

4 髓源性抑制细胞

4.1 MDSCs 的基本作用

20 世纪 80 年代在肿瘤患者体内发现了一群具有抑制效应的髓系来源细胞, 即髓源性抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)^[25]。MDSCs 为一群形态和功能多样化的细胞, 由巨噬细胞、粒细胞、DCs 和未成熟骨髓细胞 (immature myeloid cells, IMCs) 的祖细胞组成^[26-27]。正常情况下, IMCs 迁移至不同的外周器官分化为巨噬细胞、粒细胞和 DCs。在病理条件下, 某些因素能抑制 IMCs 的聚集, 阻滞其正常分化, 使之成为具有显著抑制功能的一类天然免疫细胞。MDSCs 在小鼠中表达为 Gr-1⁺(Ly-6G) 和 CD11b⁺, 在人体中主要表达为 CD33⁺ 和 CD14⁺。MDSCs 能由多种途径抑制 T_H1 增生, 减少细胞因子的分泌, 促进 T 细胞凋亡, 甚至能诱导 Tregs 的产生。此外, MDSC 还可以抑制 B 细胞、NK 细胞和巨噬细胞等的活动^[28]。MDSCs 在抑制自身免疫性疾病^[29] 和器官移植排斥中起着重要作用, 是移植免疫学领域中继 Tregs 之后的又一热点细胞。

4.2 MDSCs 在移植免疫中的作用

Dugast 等^[30]率先在大鼠肾移植模型中发现, 应用抗 CD28 抗体诱导免疫耐受大鼠外周血中的 CD11b⁺ 髓性细胞, 即 MDSCs 细胞数增加。他们用混合淋巴细胞反应 (mixed lymphocyte reaction, MLR) 等体外检测后发现 MDSCs 可以通过细胞接触的方式诱导 T_H1 凋亡, 推测 MDSCs 的抑制功能与对诱导型 NO 合酶 (inducible NO synthase, iNOS) 调控有关; 抑制 iNOS 的活性, 可以打破已经建立的免疫耐受。Nakamura 等^[31]通过给予小鼠心脏移植模型腹腔内注射 3 mg/kg 雷帕霉素, 发现表达 iNOS 的 MDSCs 数量增加, 并在移植后的心脏血管内膜下聚集, 移植物的存活时间显著增加。此外, 在皮肤移植模型中, 地塞米松和环孢素 A 也被发现能促使移植体、脾脏、外周血和骨髓中的 MDSCs 数量增加^[32]。由这些研究推测, MDSCs 的增加可能是某些免疫抑制剂发挥免疫调节作用的途径之一。

Dugast 等^[30]尝试给予肾移植术后的鼠中直接注射 MDSCs, 但免疫排斥并未得到改善, 猜想 MDSCs 的免疫抑制作用必须依靠细胞间的接触, 输入的 MDSCs 必须到达发生免疫致敏、免疫应答的部位才能够发挥作用^[31]。随后发现, 穿过血管注射 MDSCs 使其直接注入移植心脏的冠状动脉中, 这种方法成功地提高了移植物的存活率。

4.3 MDSCs 在角膜移植中的治疗应用

Han 等^[33]将脓毒症模型中分离得到的 CD11b⁺Gr-1⁺ 细胞应用于小鼠角膜移植模型, 发现植片存活时间延长。He 等^[34]在小鼠角膜移植术后, 由眶后注射 3 种不同来源的 MDSCs, 分别为初始骨髓细胞 (naive myeloid cells, nMCs)、炎症诱导的 MDSCs (inflammation-induced MDSCs, iMDSCs) 和肿瘤诱导的 MDSCs (tumor-induced MDSCs, tMDSCs)。iMDSCs 和 tMDSCs 均能显著抑制角膜新生血管的形成, 减少炎性细胞在植片的浸润, 在没有使用免疫抑制剂的情况下, 明显延长了植片存活时间。同时他们提到由于粒细胞特性, iMDSCs 的寿命仅数天, 而这一点可以极大地减轻长期免疫抑制的不良反应。

5 展望

目前, 对于角膜移植后免疫排斥的治疗研究较多, 但临床

上药物治疗仍然是首选,且局部或全身的药物不良反应越来越多。随着人们对免疫排斥发生机制的深入研究,更多的治疗方法受到关注。近来已有临床试验项目试图通过给予肾移植术后的患者输注自身单核细胞来源的耐受性 DCs 联合使用更小剂量的免疫抑制剂,探索这种新治疗方案的安全性和临床效果^[35]。虽然目前细胞治疗研究仍主要处于实验阶段,但相信随着细胞生物学等学科的发展,细胞治疗的研究也会在给药途径、给药时间及联合用药等方面得到进一步的突破,最终能运用于临床造福人类。

参考文献

- Vaikunthanathan T, Safinia N, Boardman D, et al. Regulatory T cells: tolerance induction in solid organ transplantation [J]. Clin Exp Immunol, 2017, 189(2): 197-210. DOI: 10.1111/cei.12978.
- Mellor AL, Munn DH. IDO expression by dendritic cells: tolerance and tryptophan catabolism [J]. Nat Rev Immunol, 2004, 4(10): 762-774. DOI: 10.1038/nri1457.
- Chauhan SK, Saban DR, Lee HK, et al. Levels of Foxp3 in regulatory T cells reflect their functional status in transplantation [J]. J Immunol, 2009, 182(1): 148-153.
- Zhu J, Liu Y, Huang Y. Topical application of sphingosine 1-phosphate receptor 1 prolongs corneal graft survival in mice [J]. Mol Med Rep, 2015, 11(5): 3800-3807. DOI: 10.3892/mmr.2015.3230.
- Wang X, Wang W, Xu J, et al. All-trans retinoid acid promotes allogeneic corneal graft survival in mice by regulating Treg-Th17 balance in the presence of TGF- β [J/OL]. BMC Immunol, 2015, 16: 17 [2017-05-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4395899/>. DOI: 10.1186/s12865-015-0082-3.
- Guo X, Jie Y, Ren D, et al. *In vitro*-expanded CD4(+) CD25(high) Foxp3(+) regulatory T cells controls corneal allograft rejection [J]. Hum Immunol, 2012, 73(11): 1061-1067. DOI: 10.1016/j.humimm.2012.08.014.
- Hildebrand A, Jarsch C, Kern Y, et al. Subconjunctivally applied naïve Tregs support corneal graft survival in baby rats [J]. Mol Vis, 2014, 20: 1749-1757.
- Benichou G, Tocco G. The road to transplant tolerance is paved with good dendritic cells [J]. Eur J Immunol, 2013, 43(3): 584-588. DOI: 10.1002/eji.201343361.
- Morelli AE, Thomson AW. Tolerogenic dendritic cells and the quest for transplant tolerance [J]. Nat Rev Immunol, 2007, 7(8): 610-621. DOI: 10.1038/nri2132.
- Hattori T, Saban DR, Emami-Naeini P, et al. Donor-derived, tolerogenic dendritic cells suppress immune rejection in the indirect allo-sensitization-dominant setting of corneal transplantation [J]. J Leukoc Biol, 2012, 91(4): 621-627. DOI: 10.1189/jlb.1011500.
- Khan A, Fu H, Tan LA, et al. Dendritic cell modification as a route to inhibiting corneal graft rejection by the indirect pathway of allorecognition [J]. Eur J Immunol, 2013, 43(3): 734-746. DOI: 10.1002/eji.201242914.
- Li B, Tian L, Diao Y, et al. Exogenous IL-10 induces corneal transplantation immune tolerance by a mechanism associated with the altered Th1/Th2 cytokine ratio and the increased expression of TGF- β [J]. Mol Med Rep, 2014, 9(6): 2245-2250. DOI: 10.3892/mmr.2014.2073.
- Penna G, Adorini L. 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation [J]. J Immunol, 2000, 164(5): 2405-2411.
- O'Flynn L, Treacy O, Ryan AE, et al. Donor bone marrow-derived dendritic cells prolong corneal allograft survival and promote an intragraft immunoregulatory milieu [J]. Mol Ther, 2013, 21(11): 2102-2112. DOI: 10.1038/mt.2013.167.
- Turnquist HR, Raimondi G, Zahorchak AF, et al. Rapamycin-conditioned dendritic cells are poor stimulators of allogeneic CD4⁺ T cells, but enrich for antigen-specific Foxp3⁺ T regulatory cells and promote organ transplant tolerance [J]. J Immunol, 2007, 178(11): 7018-7031.
- Barry FP, Murphy JM. Mesenchymal stem cells: clinical applications and biological characterization [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2004, 36(4): 568-584. DOI: 10.1016/j.biocel.2003.11.001.
- Le BK, Rasmusson I, Götherström C, et al. Mesenchymal stem cells inhibit the expression of CD25 (interleukin-2 receptor) and CD38 on phytohemagglutinin-activated lymphocytes [J]. Scand J Immunol, 2004, 60(3): 307-315. DOI: 10.1111/j.0300-9475.2004.01483.x.
- Nauta AJ, Kruijselbrink AB, Lurvink E, et al. Mesenchymal stem cells inhibit generation and function of both CD34⁺-derived and monocyte-derived dendritic cells [J]. J Immunol, 2006, 177(4): 2080-2087.
- Treacy O, O'Flynn L, Ryan AE, et al. Mesenchymal stem cell therapy promotes corneal allograft survival in rats by local and systemic immunomodulation [J]. Am J Transplant, 2014, 14(9): 2023-2036. DOI: 10.1111/ajt.12828.
- Oh JY, Lee RH, Yu JM, et al. Intravenous mesenchymal stem cells prevented rejection of allogeneic corneal transplants by aborting the early inflammatory response [J]. Mol Ther, 2012, 20(11): 2143-2152. DOI: 10.1038/mt.2012.165.
- Omoto M, Katikireddy KR, Rezazadeh A, et al. Mesenchymal stem cells home to inflamed ocular surface and suppress allosensitization in corneal transplantation [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55(10): 6631-6638. DOI: 10.1167/iovs.14-15413.
- Nystedt J, Anderson H, Tikkanen J, et al. Cell surface structures influence lung clearance rate of systemically infused mesenchymal stromal cells [J]. Stem Cells, 2013, 31(2): 317-326. DOI: 10.1002/stem.1271.
- 李斐, 张球, 茹玉莎, 等. 结膜下注射间充质干细胞对大鼠角膜移植术生存的影响 [J]. 中华实验眼科杂志, 2015, 33(5): 440-445. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.05.011.
- Li F, Zhang Y, Ru YS, et al. Effect of subconjunctival injection of mesenchymal stem cells on corneal allograft survival [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2015, 33(5): 440-445. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.05.011.
- Jia Z, Jiao C, Zhao S, et al. Immunomodulatory effects of mesenchymal stem cells in a rat corneal allograft rejection model [J]. Exp Eye Res, 2012, 102: 44-49. DOI: 10.1016/j.exer.2012.06.008.
- Strober S. Natural suppressor (NS) cells, neonatal tolerance, and total lymphoid irradiation: exploring obscure relationships [J]. Annu Rev Immunol, 1984, 2: 219-237. DOI: 10.1146/annurev. iy.02.040184.001251.
- Marigo I, Dolcetti L, Serafini P, et al. Tumor-induced tolerance and immune suppression by myeloid derived suppressor cells [J]. Immunol Rev, 2008, 222: 162-179. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2008.00602.x.
- Nagaraj S, Gabrilovich DI. Tumor escape mechanism governed by myeloid-derived suppressor cells [J]. Cancer Res, 2008, 68(8): 2561-2563. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6229.
- Gabrilovich DI, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system [J]. Nat Rev Immunol, 2009, 9(3): 162-174. DOI: 10.1038/nri2506.
- Fujii W, Ashihara E, Hirai H, et al. Myeloid-derived suppressor cells play crucial roles in the regulation of mouse collagen-induced arthritis [J]. J Immunol, 2013, 191(3): 1073-1081. DOI: 10.4049/jimmunol.1203535.
- Dugast AS, Haudebourg T, Coulon F, et al. Myeloid-derived suppressor cells accumulate in kidney allograft tolerance and specifically suppress effector T cell expansion [J]. J Immunol, 2008, 180(12): 7898-7906.
- Nakamura T, Nakao T, Yoshimura N, et al. Rapamycin prolongs cardiac allograft survival in a mouse model by inducing myeloid-derived suppressor cells [J]. Am J Transplant, 2015, 15(9): 2364-2377. DOI: 10.1111/ajt.13276.
- Liao J, Wang X, Bi Y, et al. Dexamethasone potentiates myeloid-derived suppressor cell function in prolonging allograft survival through nitric oxide [J]. J Leukoc Biol, 2014, 96(5): 675-684. DOI: 10.1189/jlb.2HI113-611RR.
- Han Y, Zhao S. Protection by LPS-induced inhibitory CD11b(+) cells on corneal allograft [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(3): 4101-4107.
- He Y, Wang B, Jia B, et al. Effects of adoptive transferring different sources of myeloid-derived suppressor cells in mice corneal transplant survival [J]. Transplantation, 2015, 99(10): 2102-2108. DOI: 10.1097/TP.0000000000000749.
- Moreau A, Varey E, Bouchet-Delbos L, et al. Cell therapy using tolerogenic dendritic cells in transplantation [J/OL]. Transplant Res, 2012, 1(1): 13 [2017-05-04]. <http://www.doc88.com/p-3337766612739.html>. DOI: 10.1186/2047-1440-1-13.

(收稿日期: 2017-06-13)

(本文编辑: 杜娟)