

## 树突状细胞在器官移植免疫耐受中的研究进展

徐俊明 周林 贺强

**【摘要】** 树突状细胞 (DC) 是具有特异性功能的专职抗原提呈细胞, 可特异性吞噬抗原、加工并提呈给效应性 T 细胞, 在免疫耐受与免疫应答方面发挥重要作用。耐受性 DC (tol-DC) 是一群具有负向免疫调控功能的 DC 亚群, 可通过中枢与外周机制诱导器官移植免疫耐受状态。本文拟对 DC 的表型与功能特征、DC 诱导移植免疫耐受机制、tol-DC 在器官移植领域的应用进行总结, 旨在为临床转化医学研究提供基础理论支持。

**【关键词】** 树突状细胞; 器官移植; 免疫耐受; 免疫应答; 免疫调节; 免疫抑制剂; 细胞因子; 基因工程

**【中图分类号】** R617, R329.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2020) 05-0017-06

**Research progress on dendritic cell in immune tolerance of organ transplantation** Xu Junming, Zhou Lin, He Qiang. Department of Hepatobiliary Surgery, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

Corresponding author: He Qiang, Email: heqiang349@sina.com

**【Abstract】** Dendritic cell (DC) is professional antigen presenting cell with specific functions. DC can specifically phagocytize antigen, and process and deliver to effector T cell, which play an important role in immune tolerance and immune response. Tolerance DC (tol-DC) is a group of DC with negative immune regulatory function, which can induce immune tolerance of organ transplantation through central and peripheral mechanism. In this article, the phenotype and functional characteristics of DC, mechanism of immune tolerance induced by DC, and the application of tol-DC in organ transplantation of DC were summarized, aiming to provide basic theoretical support for clinical translational medicine research.

**【Key words】** Dendritic cell; Organ transplantation; Immune tolerance; Immune response; Immune regulation; Immunosuppressant; Cytokine; Genetic engineering

实体器官移植是国内外公认的治疗终末期器官疾病、改善患者预后最有效的外科手段。随着移植手术技巧、器官保存技术以及免疫抑制剂的不断发展和完善, 移植存活率明显提高。但是, 术后急、慢性排斥反应仍是影响患者远期生存率、亟待攻克的一大难关。移植术后长期应用免疫抑制剂, 会增加心血管疾病、感染、新生肿瘤及代谢异常综合征等并发症的发病风险, 导致移植慢性失功, 严重影响患者的长期

生存获益。

诱导供体特异性免疫耐受是改善器官移植术后长期应用免疫抑制剂不良反应的最理想状态。大量啮齿类和非人类灵长类动物移植模型的临床前研究提示, 树突状细胞 (dendritic cell, DC) 具有诱导供体特异性免疫耐受的潜能, 已被用于器官移植领域早期 (I、II 期) 临床试验的细胞免疫治疗<sup>[1-3]</sup>。本文拟对 DC 诱导移植免疫耐受的相关功能与基础研究进展进行总

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2020.05.017

基金项目: 国家自然科学基金 (81571825)

作者单位: 100020 首都医科大学附属北京朝阳医院肝胆外科

作者简介: 徐俊明, 男, 1996 年生, 硕士研究生, 研究方向为器官移植诱导免疫耐受, Email: 17888810981@163.com

通信作者: 贺强, 男, 1964 年生, 博士, 主任医师, 研究方向为器官移植诱导免疫耐受, Email: heqiang349@sina.com

结, 为临床转化提供理论基础。

## 1 DC 的分类及功能特征

1973 年, DC 首次被发现、鉴定, 其主要来源于骨髓、肝脏和脾脏的 DC 前体细胞<sup>[4-5]</sup>, 可通过双重机制调节免疫反应, 诱导影响移植物存活的免疫耐受, 由于其固有的免疫耐受特性, 可作为器官移植和自身免疫性疾病潜在的治疗靶点。

DC 是由骨髓内的表达 CD34 细胞构成的异质性而非离散型细胞群, 根据国内外的研究, 主要的分类方式有以下 3 种: 细胞分化程度、分化途径以及来源<sup>[2, 6]</sup>。

### 1.1 以分化程度分类

人源性成熟 DC 在外周组织中高表达主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 分子, 从未成熟、半成熟到成熟, 根据其表型和功能特征, 可以在分化的不同阶段被识别。正常情况下, 体内大多数为未成熟 DC (immature DC, imDC), 低表达 MHC II 类分子和 CD40、CD80 及 CD86 等共刺激分子, 刺激 T 细胞反应能力低, 可诱导抗原特异性 T 细胞凋亡或无能, 并促进调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 产生, 致使抗原免疫耐受, 可作为诱导移植术后免疫耐受的理論根据; 而成熟 DC (mature DC, mDC) 高表达 MHC II 类分子和 CD40、CD80 及 CD86 等共刺激分子, 具有较强的迁移能力, 并与淋巴样归巢受体 CCR7 的上调相关, 它们分泌辅助性 T 细胞 (T helper, Th) 1 驱动因子白细胞介素 (interleukin, IL)-12, 扩增效应性 T 细胞, 产生免疫应答<sup>[7]</sup>。

有研究表明, mDC 在 IL-2 的作用下可在幼稚小鼠体内扩增 Treg, 增强其抑制自身免疫的能力<sup>[8-9]</sup>。imDC 刺激 T 细胞能力差, 被认为是典型的耐受型 DC。越来越多的研究发现, 半成熟、成熟、“选择性激活”和转基因 DC 均可促进免疫耐受, 具有延长移植物生存时间的作用, 可能与共刺激阻滞、淋巴细胞消耗抗体或常规免疫抑制共同作用有关<sup>[10]</sup>。

### 1.2 以分化途径分类

根据组织来源及分化途径, DC 可分为髓样 DC (myeloid DC, MDC) 和浆细胞样 DC (plasmacytoid DC, PDC), 两者表面分子标志物与功能均不相同<sup>[3]</sup>。正常情况下, MDC 成熟程度较低, 低表达 MHC II 类和共刺激分子, 诱导 T 细胞反应能力低下, 而炎症

刺激下, 在 Toll 样受体 (Toll like receptor, TLR) 锚定和摄取抗原 (如病原体或供体同种异体抗原) 后, MDC 迁移到次级淋巴组织的 T 细胞区启动适应性免疫。PDC 的产生类似于淋巴细胞的发育进展, 识别核酸 (微生物和自身) 并产生干扰素 (interferon, IFN)- $\alpha$ , 是先天性免疫反应的重要组成部分, PDC 可通过可诱导共刺激分子 (inducible costimulator, ICOS)-ICOS 配体 (ICOS ligand, ICOSL) 相互作用促进 IL-10 表达, 诱导 Treg 产生, 从而促进免疫耐受发生<sup>[7, 11]</sup>。

此外, 细胞因子 IL-27 能够通过 STAT3 通路上调程序性细胞死亡受体配体 (programmed cell death protein-ligand, PD-L) 1 在 MDC 和 PDC 中的表达, 抑制 T 细胞反应, 共同诱导免疫耐受<sup>[12-13]</sup>。Soysa 等<sup>[3]</sup>在小鼠的肝移植中证实了 MDC 和 PDC 免疫耐受特性, 且人类 MDC 在健康志愿者体内具有诱导抗原特异性免疫耐受的能力。

### 1.3 以来源分类

同种异体实体器官移植术后, 移植物中存在两类 DC, 分别是供体来源的 DC 和受体来源的 DC。传统观念认为, 供体来源的 DC 主要通过直接抗原识别途径在急性排斥反应中发挥作用, 而受体来源的 DC 主要通过间接抗原识别途径在慢性排斥反应中发挥作用<sup>[14]</sup>。然而, 有研究发现大部分供体来源的 DC 在离开移植物后会迅速被受体自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞消灭, 不能有效地完成抗原提呈任务<sup>[15]</sup>, 此时, 受体来源的 DC 通过间接或者半直接抗原识别途径有效地激活初始 T 细胞, 完成急性排斥反应<sup>[16]</sup>。随着体外诱导耐受性树突状细胞 (tolerogenic dendritic cell, tol-DC) 技术的发展, 在大鼠肝移植实验中, 供体或受体来源的 tol-DC 对移植物的影响存在差异。研究表明, 通过过继静脉输注的方式, 来源于受体骨髓的 tol-DC 在诱导免疫耐受方面的稳定性优于供体 tol-DC<sup>[17]</sup>, 即供体来源的 DC 更易失能, 从而导致排斥反应。另外, 通过注射供体来源的 imDC, 发现供体抗原经受体 DC 处理后提呈给受体 T 细胞, 相当于将供体抗原移植给受体抗原提呈细胞 (antigen-presenting cell, APC), 明显延长了移植心脏的存活时间<sup>[18-19]</sup>。以上研究表明供体来源的 DC 不直接与供体抗原相作用, 而是作为受体 DC 通过间接途径向 T 细胞提呈的供体来源的抗原, 降低抗供体反应, 延长同种异体移植物的存活期, 类似于供体特异

性输血。以上研究结果,提出了有关供体和受体 DC 诱导免疫耐受机制的重要观点。

## 2 DC 诱导免疫耐受的机制

目前研究提示,DC 主要通过中枢和外周两方面的作用机制诱导免疫耐受的发生<sup>[7]</sup>。中枢耐受性通过效应性 T 细胞的负性选择实现,是 APC 和 Treg 在胸腺中介导的高效选择过程。Proietto 等<sup>[20]</sup>在胸腺移植中证实,DC 可以从外周迁移至胸腺,强调 DC 在胸腺 T 细胞发育和成熟过程中的作用,可诱导 Treg 的产生和效应性 T 细胞的负性选择,受体通过迁移的 DC 诱导中枢耐受外周表达的抗原。

外周耐受性通过 T 细胞缺失、T 细胞失能、Treg 的诱导及免疫调节分子的表达等相互关联的机制来维持。外周 DC 诱导 Treg 并与其相互作用对诱导免疫耐受至关重要,Treg 可促进 DC 免疫耐受状态的发生,tol-DC 调节 Treg 的扩增、分化及免疫抑制能力,在体内 tol-DC 缺失会导致 Treg 损失,IFN 及 Th17 升高,自身免疫性疾病的发病风险增高<sup>[21]</sup>。

tol-DC 也可通过上调免疫调节分子的表达和释放促进免疫耐受的发生,如 PD-L1 及 PD-L2、人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)-G 和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)相关的诱导凋亡配体以及其他免疫抑制因子,包括 IL-10、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- $\beta$ 、IL-27、吲哚胺 2,3-双加氧酶(indolamine 2,3-dioxygenase, IDO)、一氧化氮(nitric oxide, NO)等<sup>[22-23]</sup>。IDO 是一种色氨酸分解代谢酶,Grohmann 等<sup>[24]</sup>发现可溶性细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 免疫球蛋白(cytotoxic T lymphocyte antigen 4 - immunoglobulin, CTLA4-Ig)诱导小鼠胰岛移植物的长期存活取决于受体有效的色氨酸分解代谢,而 CTLA4-Ig 可促进 DC 中 IDO 的活性,调控色氨酸的分解或 IDO 的活性在维持外周耐受中起关键作用。血红素加氧酶(heme oxygenase, HO)-1 是一种限速酶,可降解体内游离血红素并抑制炎症和免疫反应,与 DC 耐受性诱导密切相关,人类与小鼠 imDC 中钴原卟啉(cobalt protoporphyrin, CoPP)诱导 HO-1 表达,抑制脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的 DC 表型成熟和促炎细胞因子的分泌,从而抑制 T 细胞的反应性增殖<sup>[25]</sup>。除以上诱导免疫耐受的机制外,tol-DC 还可通过损伤 CD4<sup>+</sup>T 细胞与 B 细胞,抑制受体 B 细胞产生抗供体特

异性抗体,调节 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 记忆 T 细胞反应等途径诱导免疫耐受。

外泌体是由 DC、T 细胞、B 细胞和巨噬细胞等多种细胞产生的形状和大小一致的膜纳米囊泡<sup>[26-27]</sup>,作为非细胞载体在细胞间转移分子,含有 MHC 分子的 DC 来源的外泌体是有效的细胞间通信器,并提供激活信号促进抗供体免疫反应,DC 释放的供体来源的微泡外泌体可以放大上述机制中 tol-DC 的作用,参与外周 T 细胞耐受的诱导和维持。

## 3 诱导 tol-DC 的方法

tol-DC 是诱导器官移植术后免疫耐受状态产生的关键,目前主要有以下 4 种诱导方法,即通过间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)诱导 imDC、细胞因子诱导 tol-DC、外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)及基因改造诱导 tol-DC<sup>[17-18]</sup>。

MSC 诱导 imDC 是产生 tol-DC 最常用的方法,MSC 参与调节 DC 的生长周期,采用 MSC 与 DC 共培养的方式,可诱导产生低表达共刺激分子的 imDC,具有持续免疫耐受性<sup>[6]</sup>。研究表明,使用粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)可体外培养出鼠骨髓源性 imDC,不同浓度 GM-CSF 诱导 imDC 产生的 tol-DC 对大鼠同种异体肝移植存活的影响完全不同,与未处理的肝移植植物相比,术前注入低浓度 GM-CSF 和 IL-4 诱导的 imDC,存活时间可延长 5 倍以上,高浓度 GM-CSF 产生的 imDC 联合短时间的西罗莫司可使移植物的存活率提高 3.5 倍,而细胞因子诱导和基因修饰的 tol-DC 可将同种异体移植物的存活率延长 2-3 倍<sup>[17]</sup>。日本学者研究发现邻苯二甲酸酯(phthalate acid esters, PAE)通过激活雌激素受体来抑制小鼠 PBMC 源性 DC 的分化和成熟,使其具备免疫耐受性<sup>[28]</sup>。最近,纳米颗粒由于其固有的靶向性及传递协调信号的能力,已成为启动或调节免疫反应的强大工具,设计携带供体抗原的单纯纳米颗粒或含有西罗莫司和抗原的聚合纳米颗粒,向 APC 提供免疫耐受信号诱导产生 tol-DC,扩增 Treg,并抑制效应性 T 细胞的活化,可诱导持久的抗原特异性免疫耐受<sup>[2, 29]</sup>。

## 4 影响 DC 诱导免疫耐受的相关因素

DC 的成熟程度和亚群决定免疫应答的起始及免

疫耐受的诱导,后者受细胞因子微环境、实体器官环境及核转录监管等各种因素影响<sup>[30]</sup>。

细胞因子在 DC 细胞发育、分化进展中起关键作用<sup>[31]</sup>。imDC 在缺乏炎症信号如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 等情况下,从外周凋亡细胞摄取蛋白质抗原,以非成熟状态进入次级淋巴结,与 Treg 相互作用,诱导免疫耐受;而炎症条件下,静止 DC 在细胞因子刺激下从耐受状态变为反应状态,诱导 T 细胞介导免疫反应,可能诱发排斥反应。

不同的实体器官诱导供体特异性免疫耐受的难易程度不同,例如与其他实体器官相比,肝内免疫系统有一定优势,含有多种肝脏特异性细胞,如肝源性 DC、枯否细胞、肝窦内皮细胞、肝源性 NK 细胞、NKT 细胞等。这些肝内固有免疫细胞因其特殊的结构和功能,在肝内免疫耐受的发展中起着重要的作用。肝脏微环境也可诱导骨髓源性祖细胞向 tol-DC 分化,有研究报道,部分肝移植受者可以在不采取干预措施的情况下达到天然的免疫耐受状态<sup>[32]</sup>。

核因子(nuclear factor, NF)- $\kappa$ B 是 DC 成熟和免疫应答能力的关键核转录调控因子,锌指蛋白 A20 处理可显著抑制其介导的 DC 在同种异体肝移植中的活化<sup>[33-34]</sup>。微小核糖核酸(micro RNA, miRNA, miR)是一种小的非编码 RNA,通过与靶向信使核糖核酸(messenger RNA, mRNA)结合来抑制基因表达。近期研究发现,miRNA 参与了 DC 的激活与分化,如降低 miR-2 和 miR-34a 的表达可以部分阻断 DC 的分化,而 miR-155、miR-142、miR-146a 和 miR-29a 可以作为 DC 成熟和功能的调节因子<sup>[35]</sup>。

## 5 DC 细胞治疗药物在移植模型中的应用

从啮齿类动物实验研究到非人类灵长类动物器官移植中免疫耐受的诱导,再到目前欧美 tol-DC 在肾、肝移植的早期临床试验,这些研究为临床上利用 DC 行细胞免疫治疗奠定了理论基础。

Ezzelarab 等<sup>[36]</sup>发现在移植前,输注经维生素 D<sub>3</sub> 和 IL-10 处理产生的 tol-DC,结合最小有效剂量免疫抑制剂治疗(西罗莫司和 CTLA4-Ig),可以延长猕猴移植肾的存活时间。Garroville 等<sup>[37]</sup>研究表明,移植前 7 d 胸腺内或全身给予受体胸腺 DC,结合短暂的抗淋巴细胞血清治疗,可使同种异体移植心脏长期存活。Thomson 等<sup>[38]</sup>研究证实了单次输注 tol-DC

在成人同种异体活体肝移植受者体内的安全性和初步疗效。Moreau 等<sup>[39]</sup>将自体 tol-DC 在移植前 1 d 注入活体肾移植受者,给予麦考酚酸(mycophenolic acid, MPA)+糖皮质激素+他克莫司三联免疫抑制方案,结果发现在低浓度 GM-CSF 中产生了自体的 tol-DC。他们认为,与供体来源的 tol-DC 相比,使用受体来源的 tol-DC 可以降低受体致敏的风险,不存在 NK 细胞介导的对输注 tol-DC 的杀伤作用,且适用于活体和尸体供体器官移植。miR-199a-3p 是 miR-199a 的一种成熟形式,是 5 种仅在 imDC 释放的囊泡中检测到的 miRNA 之一。有研究表明,miR-199a-3p 在 DC 中通过对 3' 非翻译区的靶向作用直接抑制 CD86 的表达,从而延长小鼠心脏移植模型中同种异体移植物的存活时间<sup>[35]</sup>。

有研究者主张将 PBMC 来源的 DC 作为第 3 类 DC,这类 DC 本身并没有诱导免疫耐受的潜在特性,但终止其与效应性 T 细胞和记忆 T 细胞的相互作用,可为治疗急性排斥反应提供依据<sup>[40]</sup>。

## 6 结 语

利用供、受体或原位靶向 tol-DC 来提高其诱导免疫耐受能力的细胞治疗是减少器官移植受者的免疫抑制剂剂量和产生供体特异性免疫耐受的新方法。随着对 DC 细胞亚群尤其是 imDC 的功能特性及其诱导免疫耐受机制的进一步研究,通过临床及科研手段最大程度地挖掘其免疫耐受的潜能,获得非药物维持的移植长期稳定存活将在未来器官移植领域里成为常态。在这之前,识别和开发临床级的人源性 tol-DC 以诱导移植免疫耐受是需要继续攻克的难题。

### 参考文献:

- [1] THOMSON AW, METES DM, EZZELARAB MB, et al. Regulatory dendritic cells for human organ transplantation[J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2019, 33(3): 130-136. DOI: 10.1016/j.tre.2019.05.001.
- [2] OCHANDO J, ORDIKHANI F, JORDAN S, et al. Tolerogenic dendritic cells in organ transplantation[J]. *Transpl Int*, 2020, 33(2):113-127. DOI: 10.1111/tri.13504.
- [3] SOYSA R, WU X, CRISPE IN. Dendritic cells in hepatitis and liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2017, 23(11):1433-1439. DOI: 10.1002/lt.24833.
- [4] STEINMAN RM, COHN ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. morphology, quantitation, tissue distribution[J]. *J Exp Med*, 1973,

- 137(5): 1142-1162. DOI: 10.1084/jem.137.5.1142.
- [5] STEINMAN RM, LUSTIG DS, COHN ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. 3. functional properties in vivo[J]. *J Exp Med*, 1974, 139(6): 1431-1445. DOI: 10.1084/jem.139.6.1431.
- [6] 孙彬, 魏玉香, 石炳毅. 树突状细胞分类及调节性树突状细胞获取方式的研究进展 [J]. *器官移植*, 2019, 10(2):198-201. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.02.014.
- SUN B, WEI YX, SHI BY. Research progress in the classification of dendritic cells and the acquisition of regulatory dendritic cells[J]. *Organ Transplant*, 2019, 10(2):198-201. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.02.014.
- [7] EZZELARAB M, THOMSON AW. Tolerogenic dendritic cells and their role in transplantation[J]. *Semin Immunol*, 2011, 23(4):252-263. DOI: 10.1016/j.smim.2011.06.007.
- [8] YAMAZAKI S, PATEL M, HARPER A, et al. Effective expansion of alloantigen-specific Foxp3<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> regulatory T cells by dendritic cells during the mixed leukocyte reaction[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(8):2758-2763. DOI: 10.1073/pnas.0510606103.
- [9] TARBELL KV, YAMAZAKI S, OLSON K, et al. CD25<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> T cells, expanded with dendritic cells presenting a single autoantigenic peptide, suppress autoimmune diabetes[J]. *J Exp Med*, 2004, 199(11):1467-1477. DOI: 10.1084/jem.20040180.
- [10] UNGER WW, LABAN S, KLEIJWEGT FS, et al. Induction of Treg by monocyte-derived DC modulated by vitamin D<sub>3</sub> or dexamethasone: differential role for PD-L1[J]. *Eur J Immunol*, 2009, 39(11):3147-3159. DOI: 10.1002/eji.200839103.
- [11] SU RJ, GREEN R, CHEN M. Enumeration of bone marrow plasmacytoid dendritic cells by multiparameter flow cytometry as a prognostic marker following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2018, 69: 107-112. DOI: 10.1016/j.bcmd.2017.10.004.
- [12] CHEN S, CRABILL GA, PRITCHARD TS, et al. Mechanisms regulating PD-L1 expression on tumor and immune cells[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 305. DOI: 10.1186/s40425-019-0770-2.
- [13] MATTA BM, RAIMONDI G, ROSBOROUGH BR, et al. IL-27 production and STAT3-dependent upregulation of B7-H1 mediate immune regulatory functions of liver plasmacytoid dendritic cells[J]. *J Immunol*, 2012, 188(11):5227-5237. DOI: 10.4049/jimmunol.1103382.
- [14] 吴小剑, 何晓生, 吴现瑞, 等. 供体特异性输血通过 CD47-SIRP $\alpha$  信号负调控树突状细胞诱导移植耐受 [J]. *中山大学学报 (医学科学版)*, 2010, 31(6):807-812.
- WU XJ, HE XS, WU XR, et al. Preventing activation of dendritic cells through donor CD47 and recipient signal-regulatory protein- $\alpha$  interaction[J]. *SunYat-sen Univ (Med Sci)*, 2010, 31(6):807-812.
- [15] DIVITO SJ, WANG Z, SHUFESKY WJ, et al. Endogenous dendritic cells mediate the effects of intravenously injected therapeutic immunosuppressive dendritic cells in transplantation[J]. *Blood*, 2010, 116(15):2694-2705. DOI: 10.1182/blood-2009-10-251058.
- [16] MERAD M, COLLIN M, BROMBERG J. Dendritic cell homeostasis and trafficking in transplantation[J]. *Trends Immunol*, 2007, 28(8): 353-359. DOI: 10.1016/j.it.2007.06.003.
- [17] XIA MJ, SHAN J, LI YP, et al. Adoptive transfusion of tolerogenic dendritic cells prolongs the survival of liver allograft: a systematic review[J]. *J Evid Based Med*, 2014, 7(2):135-146. DOI: 10.1111/jebm.12094.
- [18] LUTZ MB, SURI RM, NIIMI M, et al. Immature dendritic cells generated with low doses of GM-CSF in the absence of IL-4 are maturation resistant and prolong allograft survival in vivo[J]. *Eur J Immunol*, 2000, 30(7):1813-1822.
- [19] WU HB, XU ZJ, WANG ZW, et al. Dendritic cells with METTL3 gene knockdown exhibit immature properties and prolong allograft survival[J]. *Genes Immun*, 2020, 21(3): 193-202. DOI: 10.1038/s41435-020-0099-3.
- [20] PROIETTO AI, VAN DOMMELEN S, ZHOU P, et al. Dendritic cells in the thymus contribute to T-regulatory cell induction[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(50):19869-19874. DOI: 10.1073/pnas.0810268105.
- [21] 唐韵成, 曾强. 调节性 T 细胞在器官移植免疫耐受中的研究进展 [J]. *器官移植*, 2014, 5(1):54-56. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2014.01.014.
- TANG YC, ZENG Q. Research progress of regulatory T cells in immune tolerance of organ transplantation[J]. *Organ Transplant*, 2014, 5(1):54-56. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2014.01.014.
- [22] ILARREGUI JM, CROCI DO, BIANCO GA, et al. Tolerogenic signals delivered by dendritic cells to T cells through a galectin-1-driven immunoregulatory circuit involving interleukin 27 and interleukin 10[J]. *Nat Immunol*, 2009, 10(9): 981-991. DOI: 10.1038/ni.1772.
- [23] LI H, SHI B. Tolerogenic dendritic cells and their applications in transplantation[J]. *Cell Mol Immunol*, 2015, 12(1): 24-30. DOI: 10.1038/cmi.2014.52.
- [24] GROHMANN U, CALCINARO F, FALORNI A, et al. CTLA-4-Ig regulates tryptophan catabolism in vivo[J]. *Nat Immunol*, 2002, 3(11):1097-1101. DOI:10.1038/ni846.
- [25] CHAUVEAU C, RÉMY S, ROYER PJ, et al. Heme

- oxygenase-1 expression inhibits dendritic cell maturation and proinflammatory function but conserves IL-10 expression[J]. *Blood*, 2005, 106(5):1694-1702. DOI:10.1182/blood-2005-02-0494.
- [26] LIU Q, ROJAS-CANALES DM, DIVITO SJ, et al. Donor dendritic cell-derived exosomes promote allograft-targeting immune response[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(8):2805-2820. DOI: 10.1172/JCI84577.
- [27] OGESE MO, JENKINS RE, ADAIR K, et al. Exosomal transport of hepatocyte-derived drug-modified proteins to the immune system[J]. *Hepatology*, 2019, 70(5): 1732-1749. DOI: 10.1002/hep.30701.
- [28] ITO T, INOUE K, NISHIMURA N, et al. Phthalate esters modulate the differentiation and maturation of mouse peripheral blood mononuclear cell-derived dendritic cells[J]. *J Appl Toxicol*, 2012, 32(2):142-148. DOI: 10.1002/jat.1652.
- [29] KISHIMOTO TK, MALDONADO RA. Nanoparticles for the induction of antigen-specific immunological tolerance[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:230. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00230.
- [30] HUANG H, LU Y, ZHOU T, et al. Innate immune cells in immune tolerance after liver transplantation[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:2401. DOI:10.3389/fimmu.2018.02401.
- [31] WAISMAN A, LUKAS D, CLAUSEN BE, et al. Dendritic cells as gatekeepers of tolerance[J]. *Semin Immunopathol*, 2017, 39(2): 153-163. DOI: 10.1007/s00281-016-0583-z.
- [32] DOU L, ONO Y, CHEN YF, et al. Hepatic dendritic cells, the tolerogenic liver environment, and liver disease[J]. *Semin Liver Dis*, 2018, 38(2): 170-180. DOI: 10.1055/s-0038-1646949.
- [33] DAI FZ, YANG J, CHEN XB, et al. Zinc finger protein A20 inhibits maturation of dendritic cells resident in rat liver allograft[J]. *J Surg Res*, 2013,183(2):885-893. DOI: 10.1016/j.jss.2013.01.062.
- [34] YU N, WANG SN, SONG XJ, et al. Low-dose radiation promotes dendritic cell migration and IL-12 production via the ATM/NF-KappaB pathway[J]. *Radiat Res*, 2018, 189(4): 409-417. DOI:10.1667/RR14840.1.
- [35] XIONG A, WANG J, MAO XL, et al. MiR-199a-3p modulates the function of dendritic cells involved in transplantation tolerance by targeting CD86[J]. *HLA*, 2019, 94(6):493-503. DOI: 10.1111/tan.13677.
- [36] EZZELARAB MB, ZAHORCHAK AF, LU L, et al. Regulatory dendritic cell infusion prolongs kidney allograft survival in nonhuman primates[J]. *Am J Transplant*, 2013, 13(8):1989-2005. DOI:10.1111/ajt.12310.
- [37] GARROVILLO M, ALI A, DEPAZ HA, et al. Induction of transplant tolerance with immunodominant allopeptide-pulsed host lymphoid and myeloid dendritic cells[J]. *Am J Transplant*, 2001,1(2):129-137.
- [38] THOMSON AW, HUMAR A, LAKKIS FG, 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. DOI: 10.1016/j.humimm.2017.10.017.
- [39] MOREAU A, ALLIOT-LICHT B, CUTURI MC, et al. Tolerogenic dendritic cell therapy in organ transplantation[J]. *Transpl Int*, 2017, 30(8):754-764. DOI: 10.1111/tri.12889.
- [40] ZHUANG Q, SHEN L, ZENG Q, et al. Origin and function of host-derived dendritic cells in vascularized organ transplants[J]. *Transplantation*, 2014, 98:18.

( 收稿日期 : 2020-05-21 )

( 本文编辑 : 方引超 鄢加佳 )