

## 调节性细胞过继回输在器官移植中的研究及应用进展

王若麟 贾亚男 朱继巧 贺强 李先亮

**【摘要】** 排斥反应和长期使用免疫抑制药所带来的不良反应严重影响器官移植受者的生存率和生活质量，诱导免疫耐受是提高器官移植受者生存率，改善生活质量的关键。近年来，调节性细胞过继回输治疗取得了巨大的进展。本文就调节性T细胞（Treg）、髓源性抑制细胞（MDSC）以及调节性B细胞（Breg）在动物实验及临床应用中的进展进行综述，并总结调节性细胞过继回输临床上所面临的主要问题、嵌合抗原受体Treg的应用情况及免疫评估的细胞治疗概念，以期加深广大研究者对调节性细胞治疗的理解，促进调节性细胞在器官移植免疫耐受中的应用，改善器官移植效果和受者生存质量。

**【关键词】** 器官移植；免疫耐受；排斥反应；细胞治疗；调节性T细胞；调节性B细胞；髓源性抑制细胞；嵌合抗原受体

**【中图分类号】** R617, R392.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445(2023)06-0017-06

**Research and application progress in adoptive re-transfusion of regulatory cells in organ transplantation** Wang Ruolin, Jia Ya'nan, Zhu Jiqiao, He Qiang, Li Xianliang. Department of Hepatobiliary-pancreatic-splenic Surgery, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China  
Corresponding author: Li Xianliang, Email: [lixianliangbjcy@126.com](mailto:lixianliangbjcy@126.com)

**【Abstract】** Rejection and adverse reactions caused by long-term use of immunosuppressants severely affect the survival rate and quality of life of organ transplant recipients. Immune tolerance induction plays a key role in improving the survival rate and quality of life of organ transplant recipients. In recent years, tremendous progress has been achieved in adoptive re-transfusion of regulatory cells. In this article, research progress in regulatory T cell (Treg), myeloid-derived suppressor cell (MDSC) and regulatory B cell (Breg) in animal experiment and clinical application was reviewed, and the main clinical problems of adoptive re-transfusion of regulatory cells, the application of chimeric antigen receptor Treg and the concept of cell therapy in immune evaluation were summarized, aiming to deepen the understanding of regulatory cell therapy, promote the application of regulatory cells in immune tolerance of organ transplantation, and improve clinical efficacy of organ transplantation and the quality of life of recipients.

**【Key words】** Organ transplantation; Immune tolerance; Rejection; Cell therapy; Regulatory T cell; Regulatory B cell; Myeloid-derived suppressor cell; Chimeric antigen receptor

器官移植是终末期器官衰竭的唯一治疗选择，免疫抑制治疗的进步显著降低了急性排斥反应的发生率，改善了短期移植存活率。但慢性排斥反应和免疫抑制药的不良反应如肾毒性、心血管风险增加和全身过度免疫抑制导致的机会性感染以及恶性肿瘤等仍

然是患者远期存活的重重大障碍。临床上亟须找到新的策略来减少免疫抑制药物的剂量，诱导临床免疫耐受<sup>[1]</sup>。免疫耐受的建立依赖于针对供者产生的主动免疫抑制机制，即在供器官特殊免疫微环境影响下，形成由多种调节性细胞共同组成的免疫负调控网络。调节性细

DOI: [10.3969/j.issn.1674-7445.2023103](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-7445.2023103)

基金项目：北京市自然科学基金面上项目（7232068）；北京市朝阳区医院科技创新基金（21kcjj-4）

作者单位：100020 北京，首都医科大学附属北京朝阳医院肝胆胰脾外科

作者简介：王若麟（ORCID: 0000-0002-1493-6577），硕士研究生，研究方向为器官移植免疫，Email: [wanguolin\\_1997@126.com](mailto:wanguolin_1997@126.com)

通信作者：李先亮（ORCID: 0000-0003-1321-0499），博士，主任医师，研究方向为器官移植免疫，Email: [lixianliangbjcy@126.com](mailto:lixianliangbjcy@126.com)

胞过继回输已在动物实验中证明了其诱导免疫耐受的巨大潜力。

2011 年, Li 等<sup>[2]</sup>提出通过调节性细胞过继回输, 重塑受体免疫调节机制, 诱导免疫耐受的概念, 并在大鼠的心脏移植模型中得到验证。同年, 为评估调节性细胞在实体器官移植领域应用的有效性和安全性, 在欧盟资助下, 法国南特器官移植中心和德国 Rosenberg 移植中心牵头在欧洲开展器官移植领域第一个调节性细胞的临床试验研究——The One Study<sup>[3]</sup>, 开启了调节性细胞临床研究的序幕。近年来, 随着细胞治疗在肿瘤治疗领域的蓬勃发展, 药品生产质量管理规范 (good manufacturing practice, GMP) 下的细胞分选、扩增技术日趋完善和标准化, 越来越多的调节性细胞回输被应用于临床研究, 取得了令人瞩目的成效<sup>[4-6]</sup>。本文主要综述调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg)、髓源性抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cell, MDSC)、调节性 B 细胞 (regulatory B cell, Breg) 在动物实验及临床应用中的进展, 总结调节性细胞过继回输临床上所面临的主要问题, 展望基于免疫评估细胞治疗概念, 以期加深对调节性细胞治疗的理解, 为临床应用找到新的突破口。

## 1 调节性 T 细胞过继回输

Treg 作为最早被发现、定义的调节性细胞亚群, 在动物实验中得到了充分的论证, 也最先被应用于临床研究。1995 年, Sakaguchi 等<sup>[7]</sup>报道了 Treg 是一种表达高水平白细胞介素-2 受体  $\alpha$  (interleukin-2 receptor  $\alpha$ , IL-2R $\alpha$ ) (CD25) 的 CD4<sup>+</sup>T 细胞亚群, 可以保护胸腺切除小鼠免受自身免疫的攻击。2003 年, Foxp3 被确定为 Treg 表型和功能的主要转录因子后, 大量的研究集中于 CD4<sup>+</sup>Treg, 证明了其免疫抑制能力及潜在机制, 为临床应用铺平了道路<sup>[8]</sup>。

2016 年 Todo 等<sup>[9]</sup>报道了关于 Treg 治疗的首项研究, 对 10 例肝移植受者使用富集的供者特异性 Treg 联合标准免疫抑制药治疗, 在术后 18 个月内逐渐停药, 所有受者均维持移植物功能稳定, 其中 7 例患者成功实现免疫耐受停用免疫抑制药, 3 例因自身免疫性肝病行肝移植的受者在后续免疫抑制药停用中发生了轻度排斥反应, 这可能是受者自身免疫调节失衡所致。2020 年 Sánchez-Fueyo 等<sup>[4]</sup>也报道了对 9 例肝移植在术后标准免疫抑制治疗的同时过继回输 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg, 1 年内均未发生排斥反应和明显不良反

应, 同时发现  $4.5 \times 10^6/\text{kg}$  剂量回输的患者 1 个月内均可检测到循环 Treg 明显升高, 而以  $1 \times 10^6/\text{kg}$  回输的患者不能。这提示过继回输的有效性可能依赖充足的细胞量。

肾移植的临床试验也得到了令人欣慰的结果。2017 年 Chandran 等<sup>[10]</sup>体外分离 CD4<sup>+</sup>CD127<sup>low/-</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 与氘代葡萄糖培养进行标记, 扩增后约  $10^9$  Treg 分次自体回输给 3 例肾移植受者, 回输的 Treg 循环浓度 1 周后达到巅峰, 仅 3 个月内可以检测到, 3 例受者均未发生严重不良反应。随后又有研究报道的肾移植临床试验证明了 Treg 回输的可行性及有效性<sup>[5-6]</sup>, 共 32 例患者接受了 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 回输治疗, 所有受者随访期内均未发生排斥反应, 未增加感染风险, 无新发恶性肿瘤。仅 1 例接受低细胞剂量治疗的患者在移植术后 1 年出现低滴度的供者特异性抗体, 并在 2 年随访后出现原发病复发。Harden 等<sup>[5]</sup>对 12 例受者进行了长达 4 年的随访, Treg 回输显著减少了移植物中炎症细胞浸润, 4 例成功实现最小化免疫抑制。

CD8<sup>+</sup>Treg 作为最早被发现的抑制性 T 细胞亚群, 最初因缺乏明确的表型而在基础研究中起步较晚<sup>[11]</sup>。CD8<sup>+</sup>效应 T 细胞已在临床上已被用作过继回输治疗癌症和感染性疾病, 但仍未有临床上用作过继回输治疗自身免疫性疾病或诱导移植免疫耐受的报道。随着越来越多的研究证明了 CD8<sup>+</sup>Treg 的强大免疫抑制能力, RESHAPE 联盟发起了一项名为 Eight-Treg 的临床 I 期研究, 旨在探究肾移植受者过继回输 CD8<sup>+</sup>Treg 的安全性、有效性及剂量<sup>[11]</sup>。相信 CD8<sup>+</sup>Treg 作为调节性细胞网络的重要组成部分, 可与多种细胞产生协同调节作用, 在细胞回输治疗中将会发挥巨大作用<sup>[12]</sup>。

## 2 髓源性抑制细胞过继回输

MDSC 是一群具有异质性的未成熟髓系细胞, 具有负向调节免疫功能。在小鼠中被定义为 CD11b<sup>+</sup>Gr1<sup>+</sup>, 根据表型及形态可进一步分为两类: 具有单核细胞样形态的 M-MDSC (CD11b<sup>+</sup>Ly6C<sup>hi</sup>Ly6G<sup>-</sup>) 和具有粒细胞样形态的 G-MDSC (CD11b<sup>+</sup>Ly6C<sup>low</sup>Ly6G<sup>+</sup>)<sup>[13]</sup>。人 MDSC 的表型是 CD33<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>HLA-DR<sup>-low</sup><sup>[14]</sup>。与小鼠类似, 人 MDSC 也分为 2 个不同的亚群, 分别为 CD33<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>HLA-DR<sup>-</sup>CD14<sup>+</sup>CD15<sup>-</sup>和 CD33<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>CD15<sup>+</sup>CD66b<sup>+</sup>, 但具体仍然存在争议<sup>[15]</sup>。

MDSC 可通过与其他免疫细胞相互作用从而发挥强大的免疫抑制功能, 是诱导免疫耐受的潜在工具。

过继回输 MDSC 的治疗作用已在动物模型中得到证实。Drujont 等<sup>[16]</sup>发现在皮肤移植当日单次注射脂多糖激活的 MDSC 可提高移植物的存活率,而每周重复注射可更大程度提高移植物存活率。利用粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) 和白细胞介素 (interleukin, IL)-6 体外刺激小鼠 MDSC, 过继回输后可抑制血管生成, 延长角膜、胰岛移植物存活<sup>[17-18]</sup>。在大鼠心脏和肾脏移植模型中, MDSC 通过建立 CC 趋化因子配体 (CC chemokine ligand, CCL) 5 移植物-外周梯度引导 Treg 从次级淋巴器官迁移到移植物部位<sup>[19]</sup>。鉴于 MDSC 和 Treg 的这种协同作用, 在小鼠皮肤移植的模型中发现, 接受粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) 诱导的 MDSC 和 IL-2 诱导的 Treg 联合过继回输后表现出了更好的效果<sup>[20]</sup>。

但一些肾移植模型中得到了相反的结论, Dugast 等<sup>[21]</sup>从耐受大鼠中分离了  $2 \times 10^6$  个 MDSC 进行多次过继回输, 并没有显著延长肾移植大鼠的存活时间。Ezzelarab 等<sup>[22]</sup>针对猴肾移植的研究中, 与对照组相比, 移植术后 7 d 和 14 d, 移植物存活情况和病理变化不受自体 M-MDSC (CD14<sup>+</sup>HLA-DR<sup>-</sup>CD33<sup>+</sup>) 过继回输的影响。这说明了我们对 MDSC 的认识仍存在局限, 再加上其免疫抑制表型、刺激方案尚不明确, 这也使得目前在器官移植领域暂无过继回输 MDSC 的临床试验报道。相信随着研究的不断深入, MDSC 会成为细胞治疗中的重要环节<sup>[23]</sup>。

### 3 调节性 B 细胞过继回输

21 世纪初, Breg 的概念被提出, 指的是具有抑制性特征的 B 细胞亚群, 通过分泌转化生长因子 (transforming growth factor, TGF)- $\beta$ 、IL-10 等调节细胞因子发挥其功能, 抑制 T 细胞增殖和辅助性 T 细胞 (helper T cell, Th) 1 生成细胞因子 (干扰素- $\gamma$  和肿瘤坏死因子- $\alpha$ )<sup>[24-25]</sup>。动物模型研究表明, 回输少量体外扩增的 Breg 足以保护受体长期抵抗各种自身免疫性疾病, 表明 Breg 在体内或可以与其他免疫抑制细胞产生有效的免疫抑制级联反应<sup>[26]</sup>。除抑制 Th1 介导的免疫应答外, B 细胞还诱导效应 T 细胞生成 1 型 Treg (Tr1)。Gray 等<sup>[27]</sup>报道, 凋亡细胞可以诱导 T 细胞和 B 细胞分泌 IL-10。此外, 也有研究发现来源于 B 细胞的 IL-10 是诱导分泌 IL-10 的

T 细胞的必要条件, 表明 Breg 的功能对于维持免疫稳态和耐受性至关重要<sup>[28]</sup>。

与其他调节性细胞相比, Breg 在移植中的应用十分有限。但许多动物实验证明了其在诱导免疫耐受中的巨大潜力。在胰岛细胞移植的小鼠模型中, 使用抗 T 细胞免疫球蛋白和黏蛋白结构域分子 (T cell immunoglobulin and mucin domain-containing molecule, TIM)-1 抗体在体内扩增 TIM-1<sup>+</sup>B10 细胞, 可显著延长胰岛细胞同种异体移植物的存活时间。过继转移的 TIM-1<sup>+</sup>B10 细胞以抗原特异性方式表现出强效的耐受活性, 以延长胰岛细胞同种异体移植物的存活, 同时提高受体中 Treg 的水平<sup>[29]</sup>。

在肾移植中, 与仍需要免疫抑制的稳定患者或发生慢性排斥反应患者相比, 达到免疫耐受的患者表现出 Breg 水平升高<sup>[30]</sup>。虽然仍缺乏直接过继回输 Breg 促进免疫耐受的临床研究, 但上述研究表明 Breg 在诱导移植免疫耐受中具有重要作用, 可作为细胞回输的潜在治疗选择。

### 4 调节性细胞回输治疗所面临的挑战

除上述 3 种调节性细胞外, 还有调节性树突状细胞、调节性巨噬细胞、调节性自然杀伤细胞等共同构成了复杂的调节性细胞网络, 为调节性细胞治疗提供了多种可选择的工具<sup>[31-32]</sup>。虽然 Treg 的过继回输在临床试验中取得了令人乐观的成果, 证明了调节性细胞治疗的安全性、有效性, 然而距离临床大规模应用调节性细胞仍存在许多有待解决的挑战<sup>[33]</sup>, 包括: (1) 确立标准化的调节性细胞体外诱导扩增方案, 在兼顾细胞表型和功能多样性前提下保证体外扩增细胞调节性功能的稳定性, 这也是 Breg 等“环境反应性”细胞所面临的最大问题。(2) 确保所输注的细胞到达靶器官, 目前观点认为基于细胞的免疫治疗的成功依赖于细胞募集到靶器官、在区域内发挥免疫抑制的功能。在体内追踪回输细胞对于评价其治疗效能有重要价值。嵌合抗原受体 (chimeric antigen receptor, CAR) 细胞技术、单光子发射断层扫描、正电子发射断层扫描等新兴技术有望为解决这一难题提供新的思路。(3) 在目前的临床试验中缺乏标准化的疗效评估指标或有效的疗效替代终点, 不同中心的临床研究所报道的结果通常不具有可比性, 难以评估及验证结论的一致性, 这极大地阻碍了细胞治疗领域的快速发展。

## 5 嵌合抗原受体调节性 T 细胞的应用

如前所述,充足的功能稳定的细胞数量与所输细胞迁移至靶器官是细胞治疗能否成功的关键。因此,与多克隆 Treg 相比,单克隆供者特异性 Treg 表现出更大的优势,CAR 细胞技术的发展为获得供者特异性 Treg 提供了新的方案<sup>[34-35]</sup>。HLA-A2 作为引起排斥反应的主要分子靶点受到了广泛应用。

在临床前研究中,MacDonald 等<sup>[36]</sup>将人外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)移植到免疫缺陷小鼠中引起异种移植植物抗宿主病后进行细胞回输治疗,发现与接受非特异性 CAR-Treg 或多克隆 Treg 治疗的小鼠相比,接受 HLA-A2-CAR-Treg 治疗的小鼠存活率显著提高。同样,在免疫缺陷小鼠的人类皮肤异种移植模型中,HLA-A2-CAR-Treg 比多克隆 Treg 更有效地保护了移植植物<sup>[37]</sup>。除此之外,多项人源化小鼠皮肤移植模型研究证明了 HLA-A2-CAR-Treg 能够更快速、更完全地迁移至移植植物中<sup>[38-39]</sup>,高效发挥免疫抑制作用。同时,在体外研究中发现 CAR-Treg 在同种异体抗原的刺激下能够产生 IL-10,构建抑制性免疫微环境<sup>[40]</sup>。除 CD4<sup>+</sup>Treg 外,CD8<sup>+</sup>CAR Treg 在临床前模型中同样表现出高效的抑制活性,可能与 CD4<sup>+</sup>Treg 协同发挥作用<sup>[41]</sup>。

目前,在实体器官移植领域 CAR Treg 治疗临床研究已陆续开展。一项多中心试验(STEADFAST)拟纳入接受 HLA-A\*02 阳性供体肾脏的 HLA-A\*02 阴性患者,给予 HLA-A\*02-CAR-Treg 治疗,与无细胞治疗的对照组进行对比,以评估 CAR Treg 的安全性和疗效<sup>[40]</sup>。另一项临床研究(LIBERATE)对肝移植受者接受 HLA-A2-CAR-Treg 治疗的疗效进行了观察<sup>[42]</sup>。这些研究将使我们有机会监测 CAR-Treg 在移植植物及外周的定位、表型、持久性和功能,对后续研究具有重要的指导价值。

然而 CAR-Treg 的应用同样存在许多问题有待解决,如暂无明确的给药时机与剂量、潜在的细胞因子风暴风险、CAR-Treg 在体内易于被耗尽等,仍需在完备的细胞治疗体系下明确给药方案,监控全身过度免疫抑制风险,找到明确的疗效替代终点。

## 6 基于量化免疫评分的细胞治疗体系

如果将个体的免疫状态看作一个“天平”,左右

两端分别代表过度免疫激活(自身免疫疾病、排斥反应)与过度免疫抑制(机会性感染、恶性肿瘤),那么正向和负向的细胞因子以及免疫细胞亚群就像分别加在左右两端的“砝码”。负向调节性细胞网络与正向效应细胞之间存在复杂的相互作用,在生理及病理状态下,这些相互作用及反馈调节机制共同维持着免疫稳态。这就要求我们将免疫环境看作一个整体,辩证地看待。当免疫环境中出现同种异体移植植物,“免疫稳态调定点”开始向免疫激活的方向倾斜,同时细胞间相互作用的机制开始防止免疫过度激活,然而自然调节机制往往难以对抗移植植物造成的巨大冲击,在无免疫抑制药的情况下会造成调节紊乱,导致排斥反应。调节性细胞的过继回输技术提供了最直接有效干预“免疫稳态调定点”的手段。

笔者所在团队有逻辑性地选择淋巴细胞亚群,通过淋巴细胞功能和数量分析,建立统一的算法模型,最终形成了一个免疫评分,正常健康人群的免疫评分设为 0 分,负分过低和正分过高分别代表免疫抑制和免疫水平激活。铭道全面免疫状态评估分析技术(MICA)和铭道免疫量化评分体系(MISS),成功将“免疫稳态调定点”量化,可应用于临床的免疫监测评估体系<sup>[43]</sup>。前期研究已在肝移植术后个体化免疫抑制管理中取得了显著成效<sup>[44]</sup>。在此基础上,以免疫稳态(MISS 评分趋近于 0)为细胞治疗的疗效替代终点,建立基于免疫评估的细胞治疗体系,将有效解决所面临的疗效评估、疗效终点标准化问题,若同时利用 CAR 细胞技术对所回输细胞进行了特异性编辑,将做到整体医学与精准医学的辩证统一。

## 7 展望

近年来,细胞治疗的相关研究及产业蓬勃发展,对调节性细胞网络的机制及协同作用,研究不断深入,对免疫系统有了更为全面的认识。推动调节性细胞标准化应用于临床,将对器官移植受者的远期预后带来巨大改善。

### 参考文献:

- [1] CVETKOVSKI F, HEXHAM JM, BERGLUND E. Strategies for liver transplantation tolerance[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2253. DOI: 10.3390/ijms22052253.
- [2] LI XL, MÉNORET S, BEZIE S, et al. Mechanism and localization of CD8 regulatory T cells in a heart transplant model of tolerance[J]. *J Immunol*, 2010,

- 185(2): 823-833. DOI: [10.4049/jimmunol.1000120](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1000120).
- [3] SAWITZKI B, HARDEN PN, REINKE P, et al. Regulatory cell therapy in kidney transplantation (The ONE Study): a harmonised design and analysis of seven non-randomised, single-arm, phase 1/2A trials[J]. *Lancet*, 2020, 395(10237): 1627-1639. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30167-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30167-7).
- [4] SÁNCHEZ-FUEYO A, WHITEHOUSE G, GRAGEDA N, et al. Applicability, safety, and biological activity of regulatory T cell therapy in liver transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2020, 20(4): 1125-1136. DOI: [10.1111/ajt.15700](https://doi.org/10.1111/ajt.15700).
- [5] HARDEN PN, GAME DS, SAWITZKI B, et al. Feasibility, long-term safety, and immune monitoring of regulatory T cell therapy in living donor kidney transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2021, 21(4): 1603-1611. DOI: [10.1111/ajt.16395](https://doi.org/10.1111/ajt.16395).
- [6] ROEMHILD A, OTTO NM, MOLL G, et al. Regulatory T cells for minimising immune suppression in kidney transplantation: phase I/IIa clinical trial[J]. *BMJ*, 2020, 371: m3734. DOI: [10.1136/bmj.m3734](https://doi.org/10.1136/bmj.m3734).
- [7] SAKAGUCHI S, SAKAGUCHI N, ASANO M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases[J]. *J Immunol*, 1995, 155(3): 1151-1164. DOI: [10.4049/jimmunol.155.3.1151](https://doi.org/10.4049/jimmunol.155.3.1151).
- [8] HO TH, PFEFFER K, WEISS GJ, et al. Identification of a CD4<sup>+</sup> T cell line with Treg-like activity[J]. *Hum Immunol*, 2022, 83(4): 281-294. DOI: [10.1016/j.humimm.2022.01.008](https://doi.org/10.1016/j.humimm.2022.01.008).
- [9] TODO S, YAMASHITA K, GOTO R, et al. A pilot study of operational tolerance with a regulatory T-cell-based cell therapy in living donor liver transplantation[J]. *Hepatology*, 2016, 64(2): 632-643. DOI: [10.1002/hep.28459](https://doi.org/10.1002/hep.28459).
- [10] CHANDRAN S, TANG Q, SARWAL M, et al. Polyclonal regulatory T cell therapy for control of inflammation in kidney transplants[J]. *Am J Transplant*, 2017, 17(11): 2945-2954. DOI: [10.1111/ajt.14415](https://doi.org/10.1111/ajt.14415).
- [11] FLIPPE L, BÉZIE S, ANEGON I, et al. Future prospects for CD8<sup>+</sup> regulatory T cells in immune tolerance[J]. *Immunol Rev*, 2019, 292(1): 209-224. DOI: [10.1111/imr.12812](https://doi.org/10.1111/imr.12812).
- [12] 文李娜, 陈丽, 段瑞, 等. CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性 T 细胞在疾病中的研究进展[J]. *基础医学与临床*, 2022, 42(12): 1939-1944. DOI: [10.16352/j.issn.1001-6325.2022.12.1939](https://doi.org/10.16352/j.issn.1001-6325.2022.12.1939).
- WEN LN, CHEN L, DUAN R, et al. Progress of CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>regulatory T cells in diseases[J]. *Basic Clin Med*, 2022, 42(12): 1939-1944. DOI: [10.16352/j.issn.1001-6325.2022.12.1939](https://doi.org/10.16352/j.issn.1001-6325.2022.12.1939).
- [13] VEGLIA F, SANSEVIERO E, GABRILOVICH DI. Myeloid-derived suppressor cells in the era of increasing myeloid cell diversity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(8): 485-498. DOI: [10.1038/s41577-020-00490-y](https://doi.org/10.1038/s41577-020-00490-y).
- [14] HEGDE S, LEADER AM, MERAD M. MDSC: markers, development, states, and unaddressed complexity[J]. *Immunity*, 2021, 54(5): 875-884. DOI: [10.1016/j.immuni.2021.04.004](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.04.004).
- [15] GROVER A, SANSEVIERO E, TIMOSENKO E, et al. Myeloid-derived suppressor cells: a propitious road to clinic[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(11): 2693-2706. DOI: [10.1158/2159-8290.CD-21-0764](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-0764).
- [16] DRUJONT L, CARRETERO-IGLESIA L, BOUCHET-DELBOS L, et al. Evaluation of the therapeutic potential of bone marrow-derived myeloid suppressor cell (MDSC) adoptive transfer in mouse models of autoimmunity and allograft rejection[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e100013. DOI: [10.1371/journal.pone.0100013](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100013).
- [17] REN Y, DONG X, ZHAO H, et al. Myeloid-derived suppressor cells improve corneal graft survival through suppressing angiogenesis and lymphangiogenesis[J]. *Am J Transplant*, 2021, 21(2): 552-566. DOI: [10.1111/ajt.16291](https://doi.org/10.1111/ajt.16291).
- [18] MARIGO I, BOSIO E, SOLITO S, et al. Tumor-induced tolerance and immune suppression depend on the C/EBPbeta transcription factor[J]. *Immunity*, 2010, 32(6): 790-802. DOI: [10.1016/j.immuni.2010.05.010](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.05.010).
- [19] DILEK N, POIRIER N, USAL C, et al. Control of transplant tolerance and intra-graft regulatory T cell localization by myeloid-derived suppressor cells and CCL5[J]. *J Immunol*, 2012, 188(9): 4209-4216. DOI: [10.4049/jimmunol.1101512](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1101512).
- [20] ADEEGBE D, SERAFINI P, BRONTE V, et al. In vivo induction of myeloid suppressor cells and CD4(+)Foxp3(+) T regulatory cells prolongs skin allograft survival in mice[J]. *Cell Transplant*, 2011, 20(6): 941-954. DOI: [10.3727/096368910X540621](https://doi.org/10.3727/096368910X540621).
- [21] 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. DOI: [10.4049/jimmunol.180.12.7898](https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.12.7898).
- [22] EZZELARAB MB, PEREZ-GUTIERREZ A, HUMAR A, et al. Preliminary assessment of the feasibility of autologous myeloid-derived suppressor cell infusion in non-human primate kidney transplantation[J]. *Transpl Immunol*, 2019, 56: 101225. DOI: [10.1016/j.trim.2019.101225](https://doi.org/10.1016/j.trim.2019.101225).
- [23] ZHANG J, HODGES A, CHEN SH, et al. Myeloid-derived suppressor cells as cellular immunotherapy in transplantation and autoimmune diseases[J]. *Cell Immunol*, 2021, 362: 104300. DOI: [10.1016/j.cellimm.2021.104300](https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2021.104300).
- [24] 蔡扬柏, 王毅. 调节性 B 细胞在移植免疫耐受中的研

- 究进展[J]. *中国临床研究*, 2022, 35(8): 1138-1141, 1146. DOI: [10.13429/j.cnki.cjcr.2022.08.023](https://doi.org/10.13429/j.cnki.cjcr.2022.08.023).
- CAI YB, WANG Y. Research progress of regulatory B cells in transplantation immune tolerance [J]. *Chin J Clin Res*, 2022, 35(8): 1138-1141, 1146. DOI: [10.13429/j.cnki.cjcr.2022.08.023](https://doi.org/10.13429/j.cnki.cjcr.2022.08.023).
- [25] CATALÁN D, MANSILLA MA, FERRIER A, et al. Immunosuppressive mechanisms of regulatory B cells[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 611795. DOI: [10.3389/fimmu.2021.611795](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.611795).
- [26] DASGUPTA S, DASGUPTA S, BANDYOPADHYAY M. Regulatory B cells in infection, inflammation, and autoimmunity[J]. *Cell Immunol*, 2020, 352: 104076. DOI: [10.1016/j.cellimm.2020.104076](https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2020.104076).
- [27] GRAY M, MILES K, SALTER D, et al. Apoptotic cells protect mice from autoimmune inflammation by the induction of regulatory B cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(35): 14080-14085. DOI: [10.1073/pnas.0700326104](https://doi.org/10.1073/pnas.0700326104).
- [28] CHERUKURI A, MOHIB K, ROTHSTEIN DM. Regulatory B cells: TIM-1, transplant tolerance, and rejection[J]. *Immunol Rev*, 2021, 299(1): 31-44. DOI: [10.1111/imr.12933](https://doi.org/10.1111/imr.12933).
- [29] DING Q, YEUNG M, CAMIRAND G, et al. Regulatory B cells are identified by expression of TIM-1 and can be induced through TIM-1 ligation to promote tolerance in mice[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(9): 3645-3656. DOI: [10.1172/JCI46274](https://doi.org/10.1172/JCI46274).
- [30] MORATH C, SCHAIER M, IBRAHIM E, et al. Induction of long-lasting regulatory B lymphocytes by modified immune cells in kidney transplant recipients[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2023, 34(1): 160-174. DOI: [10.1681/ASN.2022020210](https://doi.org/10.1681/ASN.2022020210).
- [31] SALMINEN A. Immunosuppressive network promotes immunosenescence associated with aging and chronic inflammatory conditions[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2021, 99(11): 1553-1569. DOI: [10.1007/s00109-021-02123-w](https://doi.org/10.1007/s00109-021-02123-w).
- [32] SALMINEN A. Clinical perspectives on the age-related increase of immunosuppressive activity[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2022, 100(5): 697-712. DOI: [10.1007/s00109-022-02193-4](https://doi.org/10.1007/s00109-022-02193-4).
- [33] OROZCO G, GUPTA M, GEDALY R, et al. Untangling the knots of regulatory T cell therapy in solid organ transplantation[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 883855. DOI: [10.3389/fimmu.2022.883855](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.883855).
- [34] ARJOMANDNEJAD M, KOPEC AL, KEELER AM. CAR-T regulatory (CAR-Treg) cells: engineering and applications[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(2): 287. DOI: [10.3390/biomedicines10020287](https://doi.org/10.3390/biomedicines10020287).
- [35] QU G, CHEN J, LI Y, et al. Current status and perspectives of regulatory T cell-based therapy[J]. *J Genet Genomics*, 2022, 49(7): 599-611. DOI: [10.1016/j.jgg.2022.05.005](https://doi.org/10.1016/j.jgg.2022.05.005).
- [36] MACDONALD KG, HOEPLI RE, HUANG Q, et al. Alloantigen-specific regulatory T cells generated with a chimeric antigen receptor[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(4): 1413-1424. DOI: [10.1172/JCI82771](https://doi.org/10.1172/JCI82771).
- [37] BOARDMAN DA, PHILIPPEOS C, FRUHWIRTH GO, et al. Expression of a chimeric antigen receptor specific for donor HLA class I enhances the potency of human regulatory T cells in preventing human skin transplant rejection[J]. *Am J Transplant*, 2017, 17(4): 931-943. DOI: [10.1111/ajt.14185](https://doi.org/10.1111/ajt.14185).
- [38] SICARD A, LAMARCHE C, SPECK M, et al. Donor-specific chimeric antigen receptor Tregs limit rejection in naive but not sensitized allograft recipients[J]. *Am J Transplant*, 2020, 20(6): 1562-1573. DOI: [10.1111/ajt.15787](https://doi.org/10.1111/ajt.15787).
- [39] DAWSON NA, LAMARCHE C, HOEPLI RE, et al. Systematic testing and specificity mapping of alloantigen-specific chimeric antigen receptors in regulatory T cells[J]. *JCI Insight*, 2019, 4(6): e123672. DOI: [10.1172/jci.insight.123672](https://doi.org/10.1172/jci.insight.123672).
- [40] KALJANAC M, ABKEN H. Do Treg speed up with CARs? chimeric antigen receptor Treg engineered to induce transplant tolerance[J]. *Transplantation*, 2023, 107(1): 74-85. DOI: [10.1097/TP.0000000000004316](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000004316).
- [41] BÉZIE S, CHARREAU B, VIMOND N, et al. Human CD8<sup>+</sup> Tregs expressing a MHC-specific CAR display enhanced suppression of human skin rejection and GVHD in NSG mice[J]. *Blood Adv*, 2019, 3(22): 3522-3538. DOI: [10.1182/bloodadvances.2019000411](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000411).
- [42] PROICS E, DAVID M, MOJIBIAN M, et al. Preclinical assessment of antigen-specific chimeric antigen receptor regulatory T cells for use in solid organ transplantation[J]. *Gene Ther*, 2023, 30(3/4): 309-322. DOI: [10.1038/s41434-022-00358-x](https://doi.org/10.1038/s41434-022-00358-x).
- [43] 李先亮, 贾亚男, 王若麟, 等. 创新免疫状态评估体系的建立及其在疾病诊疗中的应用[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(16): 1-6. DOI: [10.3969/j.issn.1005-8982.2021.16.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-8982.2021.16.001).
- LI XL, JIA YN, WANG RL, et al. Research progress in novel approaches to immune status evaluation and their application in clinical practice[J]. *China J Mod Med*, 2021, 31(16): 1-6. DOI: [10.3969/j.issn.1005-8982.2021.16.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-8982.2021.16.001).
- [44] 贾亚男, 朱继巧, 李瀚, 等. 免疫状态量化评估体系指导肝移植术后个体化免疫抑制药管理的临床应用探讨[J]. *器官移植*, 2022, 13(6): 803-809. DOI: [10.3969/j.issn.1674-7445.2022.06.017](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-7445.2022.06.017).
- JIA YN, ZHU JQ, LI H, et al. Clinical application investigation of quantitative evaluation system of immune status in guiding individualized management of immunosuppressants after liver transplantation[J]. *Organ Transplant*, 2022, 13(6): 803-809. DOI: [10.3969/j.issn.1674-7445.2022.06.017](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-7445.2022.06.017).

(收稿日期: 2023-06-22)

(本文编辑: 方引超 鄢加佳)