



天然免疫细胞在急性器官移植免疫排斥中的作用

储著朗, 陈辉, 罗海英, 赵勇*

中国科学院动物研究所, 膜生物学国家重点实验室, 移植生物学研究组, 北京 100101

* 联系人, E-mail: zhaoy@ioz.ac.cn

收稿日期: 2015-07-23; 接受日期: 2015-08-20

国家重大科学研究计划(批准号: 2011CB710903)与国家自然科学基金(批准号: C81130055, 31470860)资助

摘要 器官移植免疫排斥反应是一多分子、多细胞参与的复杂免疫应答过程. 传统研究主要集中于适应性免疫细胞如 T, B 细胞在急性移植排斥反应中的作用. 近年来, 随着对天然免疫细胞亚群、功能及其异质性认识的不断深入, 人们发现, 除天然免疫细胞在移植免疫应答中的抗原提呈功能及炎性反应以外, 其可以发挥直接效应功能, 参与移植物的排斥. 天然免疫细胞亚群在移植免疫排斥与耐受中的不同作用近来受到重视. 本文对天然免疫细胞在急性器官移植免疫排斥和免疫耐受诱导过程中的作用作一简要综述.

关键词 天然免疫细胞, 器官移植, 免疫排斥, 免疫耐受

器官移植免疫排斥和耐受过程是一多分子、多细胞参与的复杂免疫反应过程. 传统的研究主要集中于适应性免疫细胞, 特别是 T 细胞在该过程的作用. 目前克服器官移植排斥反应所设计的免疫抑制药物也主要是以阻断 T 细胞功能为靶向. 天然免疫系统在机体抗病原微生物和诱导适应性免疫应答与耐受中发挥重要作用. 过去对天然免疫细胞在慢性器官移植排斥反应中的作用有所认识, 而天然免疫细胞在急性器官移植排斥反应中作为效应细胞的作用仍了解甚少, 并未引起移植免疫学界的足够关注. 近年来, 天然免疫细胞在移植排斥反应中的作用开始逐渐为人们认识与重视(表 1)^[1-4]. 下面就天然免疫细胞亚群在器官移植排斥中的作用进行简要综述.

1 单核细胞与巨噬细胞

巨噬细胞主要来源于血液中的单核细胞, 随环境不同而改变其表型和功能, 具有复杂的异质性和功能的多样性^[5,6]. 巨噬细胞在天然免疫系统中发挥重要作用, 并通过促炎或抗炎效应调节适应性免疫应答^[7]. 早期研究发现, 单用干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ)或者与脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)或其他细胞因子(如 TNF- α)协同作用活化巨噬细胞, 活化后的细胞产生大量毒性介质如一氧化氮(nitric oxide, NO), 抗原提呈能力增强且分泌大量白细胞介素-12(interleukin-12, IL-12)和 IL-23, 进一步激活 I 型免疫反应, 在病原体清除中发挥重要功能. 人们将此活化的巨噬细胞称为 M1 型巨噬细胞^[8]. IL-4、IL-13、

引用格式: 储著朗, 陈辉, 罗海英, 等. 天然免疫细胞在急性器官移植免疫排斥中的作用. 中国科学: 生命科学, 2016, 46: 25-35
Chu Z L, Chen H, Luo H Y, et al. Roles of innate immune cells in acute allogeneic graft rejection. *Sci Sin Vitae*, 2016, 46: 25-35, doi: 10.1360/N052015-00246

IL-10、糖皮质激素、开环甾类激素、免疫复合物和 LPS 等活化的巨噬细胞, 称之为替代活化巨噬细胞或 M2 型巨噬细胞^[9]. 人们对巨噬细胞在器官缺血再灌注损伤中发挥的极其重要作用已有充分认识^[10]. 作为移植物中的早期主要浸润细胞, 移植后 24 h 内受者源性巨噬细胞浸润至同种移植物并发生增殖; 而自体移植时, 移植物内浸润的巨噬细胞逐渐减少^[11]. 以糖皮质激素预处理后, 巨噬细胞可有效减轻肺脏移植物的缺血-再灌注损伤、延长肺脏移植物存活时间^[11]. 巨噬细胞可以通过直接(吞噬或分泌 TNF- α 、NO 等促炎因子)和间接(提呈抗原或释放 IL-1 等激活 T 细胞)作用参与不同类型的同种和异种移植排斥^[12]. 作为主要的效应细胞, 同种移植物诱导的巨噬细胞介导同种异基因器官移植排斥反应^[13-15]. 同种肾脏移植物肾小球内浸润的单核/巨噬细胞数量增加, 其存活时间缩短^[16]; 而剔除巨噬细胞减轻同种肾脏移植物的急性排斥损伤^[17]. 在儿童小肠移植的病人中也发现类似的现象^[18]. 儿童小肠移植物中巨噬细胞浸润与急性细胞排斥反应(acute cellular rejection, ACR)相关. 与未排斥的患者相比, ACR 患者移植物中有较多巨噬细胞浸润, 并且后者通过增加趋化因子表达, 趋化移植物反应性 T 细胞^[19]. 同种心脏移植血管中的巨噬细胞可作为诊断抗体介导排斥反应的指标^[20]. 单核细胞表达其激活的标志——唾液酸

黏附素与移植排斥相关, 几乎所有的移植排斥患者血液中的单核细胞表达该分子, 而非排斥患者中仅有少量单核细胞表达该分子. 因此, 早期检测唾液酸黏附素可作为预测器官移植排斥反应的指标^[18].

研究发现, 单核细胞趋化因子(如 MCP-1)和趋化因子受体(如 CC 趋化因子受体(CC chemokine receptor 5, CCR5))的表达与巨噬细胞募集至移植物密切相关^[21,22]; 而且, 急性排斥反应中巨噬细胞亦会在移植物中发生局部增殖^[23]. 另一方面, 内皮细胞表达的黏附分子对于单核/巨噬细胞渗出血管及移植物中聚集起重要作用. 内皮细胞表达的 CD99 分子在单核细胞通过内皮细胞连接渗出血管的过程中发挥重要作用, 以单克隆抗体拮抗 CD99 后可以选择性抑制单核细胞的渗出^[24]. 此外, 单核细胞募集至移植物的过程依赖于受者抗人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA) I 的抗体. 抗体与供者表达 HLA I 的内皮细胞结合后, 启动内皮细胞的胞吐作用使其表达黏附分子 P-选择素(P-selectin)增加, 通过 P-selectin/PSGL-1 相互作用募集单核细胞至移植物; 而单核细胞表面 Fc γ R 与 HLA-抗体复合物结合后, 进一步增加内皮 P-选择素的表达. 因此, P-selectin/PSGL-1 和抗体-Fc γ R 两种相互作用增强单核细胞 Mac-1 与内皮细胞间黏附分子 1 牢固结合^[25]. 应用抗供者 MHC I 抗体增加移植物中巨噬细胞的数量, 而

表 1 天然免疫细胞在移植免疫应答中的作用及机制

细胞类型	参与移植排斥的机制	介导移植耐受的机制
单核/巨噬细胞	吞噬杀伤移植的细胞 增强适应性免疫应答	抑制或吞噬同种反应性 T 细胞 通过吲哚胺 2,3 双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)调控同种反应性 T 细胞 促进血管生成和伤口愈合
自然杀伤(natural killer, NK)细胞	主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)受体介导的排斥 直接杀伤移植的细胞 趋化或调节其他免疫细胞增强同种反应性杀伤 Treg 细胞	直接调节同种反应性 T 细胞 杀伤或抑制树突状细胞(dendritic cells, DCs)功能, 间接抑制同种反应性 T 细胞
树突状细胞	提呈抗原并激活同种反应性 T 细胞	iDCs, pDCs 抑制同种反应性 T 细胞 促进 Treg 细胞分化
中性粒细胞	产生活性氧和炎症因子 增强 T 细胞免疫应答 与抗体介导的排斥反应相关	
肥大细胞	脱颗粒	调节 Treg 功能 分泌肥大细胞特异性的蛋白酶 6(mast cell protease 6, MCP6)
嗜酸性粒细胞 髓系来源的抑制性细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)	释放炎症因子和阳离子蛋白	抑制效应性 T 细胞

拮抗 PSGL-1 后则减轻该效应^[26]。单核细胞与血管内皮细胞共培养后, T 细胞趋化因子——IFN γ 诱导蛋白 10(interferon-induced protein IP-10, IP-10)表达显著增加, 提示单核细胞可通过影响 T 细胞等其他免疫细胞向移植物募集而介导排斥反应^[27]。

近年来研究发现, 在同种移植物的识别过程中, 单核细胞和巨噬细胞显示出适应性免疫细胞的特性。以同种异基因脾细胞颈部皮下注射致敏 T, B 细胞缺陷的 rag^{-/-}小鼠(*Mus musculus*), 1 周后当再次皮下注射该同种异基因细胞时, 皮肤会发生以单核/巨噬细胞及中性粒细胞浸润为主的超敏反应; 并且该超敏反应在致敏 4 周后仍可发生, 这显示出单核/巨噬细胞具有一定的记忆性^[28]。再次致敏时如剔除宿主单核/巨噬细胞或中性粒细胞则减轻超敏反应。将致敏小鼠的单核细胞过继转移至 rag^{-/-}小鼠, 则可使 rag^{-/-}小鼠获得同种免疫力, 而且与 NK 细胞和 T 细胞不同的是, 单核细胞介导的同种免疫力不依赖于 MHC 分子^[28]。进一步研究发现, 同种抗原致敏的小鼠体内, 活化的 CD4⁺T 细胞可通过 CD40L-CD40 相互作用辅助巨噬细胞, 使巨噬细胞可以识别和吞噬同种异基因细胞^[29]。阻断 CD40/CD40L 相互作用可抑制针对同种异基因细胞的排斥; 而缺乏 CD4⁺T 细胞时, 如刺激 CD40 则可启动巨噬细胞介导的排斥反应。而且这种致敏的巨噬细胞可通过排斥同种 T 细胞从而减轻体内移植物抗宿主病反应^[29]。此外研究还发现, 巨噬细胞上存在新的识别同种异基因的小鼠 H-2 分子的受体——巨噬细胞 MHC 受体(macrophage MHC receptors, MMRs)。受体 MMR1, MMR2 分别特异性识别 H-2D^d和 H-2K^d分子, 从而在介导同种皮肤移植物的排斥反应中起重要作用^[30,31]。MMR2^{-/-}小鼠不能排斥 H-2K^d皮肤移植物, 但对移植的 H-2I^d小鼠皮肤具有排斥作用^[32]。这表明巨噬细胞也可通过直接识别移植物 MHC 分子而发挥排斥效应。

巨噬细胞也可在同种器官移植过程中发挥保护作用。以重组人 M-SCF 等诱导供体脾脏单核细胞产生调节性巨噬细胞(regulatory macrophage, Mreg), 在人类肾脏移植患者中给予此类细胞可以诱导移植耐受^[33]。IFN- γ 可诱导小鼠 Mreg 产生诱导性一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS), 后者则抑制 T 细胞增殖及其产生的 IL-2 和 IFN- γ ; 供者 Mreg 还可直接吞噬同种异基因受者 T 细胞, 从而延长同种心脏移植物的存活时间^[34]。在同种肝脏移植的大鼠

(*Rattus norvegicus*)模型中, 肝脏定居的巨噬细胞——Kupffer 细胞可通过增加 IDO 的表达以抑制同种反应性 T 细胞的增殖, 从而诱导免疫耐受的发生^[35]。此外, 巨噬细胞还可促进血管生成和伤口愈合。Tie2⁺单核/巨噬细胞产生低氧诱导因子、血管内皮细胞生长因子等, 促进移植物血管修复, 减轻排斥反应^[36,37]。在小鼠自体角膜移植中, 剔除巨噬细胞后新生血管形成减少, 从而导致细胞外基质不规则排列及供者角膜的分离^[38]。提示不同亚群和功能的巨噬细胞在移植免疫排斥和耐受中发挥作用不尽相同。

此外, 巨噬细胞在异种移植排斥过程中发挥更重要作用。人类巨噬细胞在没有任何刺激时可自发吞噬异种的猪红细胞, 但缺乏抗体和补体时并不能吞噬同源性红细胞和 ABO 血型不相容性红细胞^[39]; 过继异体移植排斥的胎猪胰岛中分离的巨噬细胞给 NOD-SCID 小鼠, 发现该巨噬细胞在没有 CD4⁺T 细胞信号刺激时便可迁移至并破坏移植物, 表明在异种胎猪胰岛移植排斥反应中巨噬细胞是主要的效应细胞^[40]。在人类骨髓移植的小鼠模型中, 宿主的巨噬细胞可破坏移植物^[41]。剔除宿主巨噬细胞后抑制针对移植物抗体的产生, 延长异种移植物的存活时间^[42]。

2 NK 细胞

NK 细胞是天然免疫细胞中的重要组成部分, 占末梢血淋巴细胞的 10%~15%。无需抗原提前活化, NK 细胞即可通过释放细胞因子(如 IFN- γ 或 TNF)及穿孔素、颗粒酶、Fas 配体等介导的细胞毒作用杀伤靶细胞^[43], 在自身免疫耐受、早期控制病毒感染、免疫监视等过程中发挥重要作用^[44]。在研究造血细胞移植时, 首先发现 F1 代小鼠 NK 细胞排斥移植的亲代造血干细胞——该现象称之为“杂种抵抗”^[45]。进一步研究发现, NK 细胞表面存在兴奋性受体和抑制性受体, 识别并结合 MHC 分子等相应配体后传递兴奋或抑制信号, 兴奋和抑制信号强弱的平衡决定 NK 细胞最终是否杀伤靶细胞^[46]。应用抗体阻断其兴奋性受体后则可阻止 NK 细胞对移植的造血细胞的排斥作用^[47]。因此, NK 细胞识别结合靶细胞后, 只要向胞内传递的兴奋性信号强于抑制性信号时, NK 细胞均可杀伤该细胞。

长期以来, 人们认为 NK 细胞不参与实体器官的

移植排斥过程. 早期研究发现, 剔除 NK 细胞并不影响受者对实质移植器官的急性排斥^[48]. 适应性免疫细胞缺陷而 NK 细胞正常的 Rag^{-/-}或 SCID 小鼠进行心脏和皮肤移植时并不发生排斥反应^[49,50]. 近年来研究发现, NK 细胞也参与实质器官移植的排斥反应过程^[51,52]. 实体器官移植后, 早期移植物便有大量 NK 细胞浸润, 并且直接识别同种移植物抗原或激活的其他细胞(如 T 细胞)等分泌的细胞因子(如 IL-2)使 NK 细胞活化, 活化的 NK 细胞可以直接或者通过释放细胞因子杀伤同种异基因靶细胞^[53]. naïve 小鼠的 NK 细胞可以通过表达穿孔素杀伤同种异基因脾细胞^[29]. F1 代小鼠移植亲代心脏时, NK 细胞可介导心脏移植物血管病的发生^[54]. T 细胞共刺激信号缺陷的(CD28^{-/-})小鼠进行同种心脏移植时也观察到移植排斥现象, 而剔除 NK 细胞或应用抗体阻断其兴奋性受体 NKG2D 则显著延长移植物的存活时间^[55,56]. 以 IL-15 刺激 Rag^{-/-}小鼠 NK 细胞后会发生同种皮肤移植物的急性排斥, 而刺激 NK 细胞缺陷的 Rag^{-/-}γc^{-/-}小鼠则无排斥现象^[57]. 这些研究结果表明, NK 细胞可以直接参与移植排斥反应. 另一方面, NK 细胞还通过趋化或调节其他免疫细胞间接参与移植排斥反应. 小鼠同种皮肤移植物中, 早期浸润 NK 细胞产生 MCP-1 等多种趋化因子, 而抗体剔除 NK 细胞后趋化因子的水平下降^[58]. NK 细胞产生的 IFN-γ 诱导上调 APC, 如 DCs 的 MHC II 和共刺激分子表达, 从而促进 DCs 成熟^[59]. 而且活化的 NK 细胞直接杀伤调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)或通过细胞-细胞接触及分泌 IFN-γ 促进 Th1 细胞分化而增强排斥反应^[60-62]. 此外, NK 细胞还促进同种反应性 T 细胞增殖及功能, 这种效应不依赖于 NK 细胞 Ly49D 和 NKG2D 兴奋性受体^[63]. 该研究提示, NK 细胞亦可通过调控其他免疫细胞间接参与移植排斥过程.

尽管 NK 细胞可以介导移植排斥反应, 但 NK 细胞也参与诱导和维持移植免疫耐受^[64], 其机制可能通过调节 T 细胞反应及抗原提呈细胞功能实现. 研究显示, NK 细胞可以通过穿孔素依赖的途径参与移植免疫耐受. 体内和体外实验证实, 活化的 NK 细胞通过分泌穿孔素杀伤高温或氧化等应激环境中的自体 T 细胞^[65]. 在抗 CD40L 或抗 LFA-1 诱导的小鼠胰岛移植耐受模型中, NK 细胞分泌的穿孔素是必需的^[66]. 皮肤移植时, 穿孔素参与阻断 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞共刺激信号过程, 从而抑制它们对移植皮肤的反应^[67].

同样, NK 细胞也可通过分泌穿孔素杀伤供者 DCs, 诱导小鼠同种皮肤移植免疫耐受^[68]. 另一方面, NK 细胞介导的免疫耐受也可通过穿孔素非依赖形式发挥作用. 母-胎界面的 NK 细胞分泌 IFN-γ, 后者可以抑制由于胚胎基因不合而产生的炎症 Th17 细胞, 从而维持母胎耐受和免疫平衡^[69]. 此外, 一些 NK 细胞亚群通过分泌 IL-10 促进 Th2 激活和/或 Treg 细胞反应^[70]; 分泌 IL-10 的 NK 细胞还可抑制过敏原/抗原诱导的 T 细胞增殖及其产生 IFN-γ 等细胞因子, 而阻断 IL-10 受体则消除该效应^[71]. 在利用 CD28 抗体诱导的大鼠肾脏移植免疫耐受模型中, NK 细胞抑制受者的炎症反应而促进免疫耐受^[72]. 在小鼠同种皮肤移植时, NK 细胞可能通过竞争 IL-15 而非穿孔素依赖途径, 下调记忆性 CD8⁺T 细胞增殖, 从而延迟移植排斥反应^[73].

3 DCs

DCs 是另一类具有复杂异质性的重要的 APCs. DCs 在功能上可以分为“非成熟”状态(immature DCs, iDCs)和“成熟”状态(mature DCs, mDCs). 从骨髓前体细胞分化的 DC 经血液进入非淋巴器官和组织的即为 iDCs, iDCs 是未经抗原刺激和/或促炎因子活化的细胞, 其表达低水平的 MHC II 分子和共刺激分子、黏附分子, 抗原提呈和激发免疫应答的功能较弱; 相反地, mDCs 是抗原刺激后具有很强抗原提呈功能的细胞, 其共刺激分子及 MHC II 分子表达均很高^[74]. 在移植排斥反应中, DCs 经直接或间接途径识别移植物抗原并活化后, 分泌促炎因子, 上调 MHC II 分子及 T 细胞活化所需的共刺激分子表达, 进而激活同种反应性 T 细胞, 在启动适应性应答过程中发挥关键作用^[74,75].

但是, 具有负向调控免疫应答功能的调节性 DCs(regulatory DCs)能与 Treg 细胞相互作用, 促进免疫耐受的发生^[76]. 这种耐受性 DCs 包括大部分 iDCs 和一些成熟的 DCs(如浆细胞样 DCs(plasmacytoid DCs, pDCs))^[77]. 未经抗原刺激的 iDCs 能够促使 naïve T 细胞向 Treg 细胞分化并可导致 T 细胞失能或凋亡^[78,79]. 移植时静脉注射供者或受者源性的 iDCs 可以有效延长同种移植物的存活时间^[76]. 所以有学者认为 iDCs 是促进器官移植免疫耐受的治疗靶点^[80,81]. 前期关于耐受性 iDCs 的研究大多集中于抑

制性细胞因子或免疫抑制剂处理的 iDC. IL-10 处理的 DCs 呈现未成熟状态, 可以促进 I 型 Treg 细胞的分化及诱导抗原特异性 T 细胞失能^[82,83]. 体内和体外实验证实, 糖皮质激素抑制 DCs 的成熟与分化, 维生素 D3 处理的 DCs 也呈现耐受性 DCs 的特征, 糖皮质激素和维生素 D3 联合处理可以诱导产生人单核源性的耐受性 DCs^[84]; 并且给予维生素 D₃ 和免疫抑制剂霉酚酸酯治疗增加 Treg 细胞数量, 诱导稳定的移植免疫耐受^[85]. 同种异体心脏移植模型中, 免疫抑制剂雷帕霉素处理的 DCs 不能有效刺激 CD4⁺ T 细胞, 但能促进抗原特异性的 Treg 细胞在移植物中积聚而诱导移植免疫耐受^[86].

pDCs 是 mDCs 中维持静息状态的非传统 DCs 亚群, 在病毒感染后可快速产生大量 I 型干扰素^[87]. 与传统的髓样 mDCs 细胞相比, pDCs 共刺激分子表达水平及刺激 T 细胞能力均较低, 稳态时非淋巴组织中 pDCs 在诱导中枢和外周免疫耐受中起重要作用^[76]. pDCs 可以增加 Treg 细胞数量、抑制 T 细胞反应, 从而促进移植免疫耐受^[88,89]. 在同种心脏移植模型中, pDCs 识别同种抗原后通过血液归巢至淋巴结, 并在淋巴结中诱导产生 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞, 剔除 pDCs 或者阻止其归巢均抑制外周 Treg 产生及移植耐受, 而过继转移 pDCs 诱导产生 Treg 细胞及延长移植物存活时间^[90]. 另外, 体外实验发现 pDCs 可以上调 ICOS 表达并促进 naïve T 细胞向具有调节功能的 IL-10 分泌性 T 细胞分化^[91].

4 中性粒细胞

中性粒细胞又称多形核白细胞, 占白细胞总数的 60%~70%, 在外周仅存活 2~3 天. 研究发现, 移植物中性粒细胞的浸润不利于移植物存活. 首先, 中性粒细胞参与移植物的缺血-再灌注损伤过程, 再灌注后几小时内移植物中有大量中性粒细胞浸润^[92,93]. 心脏移植模型中, 凋亡的心肌细胞释放的 Hmgb1 (high-mobility group box 1) 通过 TLR4(Toll-like receptor 4)受体刺激巨噬细胞产生 IL-23, 后者刺激 $\gamma\delta$ T 细胞产生 IL-17A, 继而产生中性粒细胞趋化物, 后者募集中性粒细胞至心脏移植促进缺血再灌注损伤^[94]. 而剔除中性粒细胞可有效减轻组织损伤^[95]. 其次, 中性粒细胞可介导移植物的排斥反应. 异种移植器官发生超急性排斥反应时, 移植物中可见大量

中性粒细胞浸润^[96]. 中性粒细胞识别并黏附到异种移植物的血管内皮, 继而上调血管内皮黏附分子的表达并增强其对 NK 细胞敏感性; 另一方面, 黏附后的中性粒细胞发生活化, 从而产生活性氧代谢物和表达炎性细胞因子上调, 诱导对移植物的排斥反应^[97-99]. 中性粒细胞趋化因子受体(如 CXC 趋化因子受体(CXC chemokine receptor 2, CXCR2))缺陷小鼠进行同种心脏移植时, 移植物内浸润的中性粒细胞显著降低; 给予趋化因子受体抑制剂或剔除中性粒细胞则显著延长移植物的生存期^[100,101]. 在小鼠肺脏同种移植模型中, 早期移植物中浸润的中性粒细胞分泌 TNF- α 刺激 DCs, 继而促使 Th1 细胞的分化和启动移植排斥^[102]. 绿脓杆菌感染肺脏移植后, 募集中性粒细胞至移植物并刺激其表达 B7 分子(CD80 和 CD86), 后者直接激活同种反应性 T 细胞, 从而增强其对移植物的免疫应答, 以抗体阻断 B7 分子后可有效抑制排斥反应发生^[103]. 此外, 同种肺脏移植模型中中性粒细胞的浸润与抗受体 HLA 特异性抗体相关, 而后者与移植物的生存期呈负相关, 移植物中性粒细胞浸润可作为抗体介导的排斥反应的标志之一^[104].

5 肥大细胞

肥大细胞作为效应细胞参与 Th2 及 IgE 相关的过敏反应与寄生虫免疫应答. 近年来研究表明, 肥大细胞也可调控天然免疫系统和适应性免疫系统, 参与自身免疫性疾病的发生^[105]. 另外, 肥大细胞通过与 Treg 相互作用参与移植排斥和耐受过程. 研究表明, Treg 细胞抑制 IgE 介导的肥大细胞脱颗粒; 而在同种移植免疫耐受模型中, 肥大细胞脱颗粒可以使 Treg 细胞迅速离开移植物, 从而引起针对免疫耐受移植物的急性排斥反应^[106]. 另一方面, 肥大细胞通过分泌 TGF- β 1 诱导 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞产生, 而应用抗体中和 TGF- β 1 后 Treg 细胞产生减少^[107]. Treg 依赖性的同种皮肤移植耐受需要肥大细胞的存在^[108]. Treg 依赖性的耐受移植物中表达肥大细胞的相关基因, 肥大细胞缺陷小鼠不能建立移植免疫耐受, 而给予肥大细胞后移植免疫耐受重新形成^[108]. 此外, Treg 细胞分泌肥大细胞生长和分化因子 IL-9, 后者可以招募肥大细胞至免疫耐受的移植物中并抑制排斥反应, 中和 IL-9 后则可增强移植排斥反应; Treg-IL9-肥大细胞的联系似乎在诱导移植免疫耐受过程中起重

要作用^[108]。同样,肥大细胞与 Treg 细胞相互作用在肝脏移植耐受的建立及维持过程中也发挥重要作用^[109]。进一步研究发现, MCP6 对于诱导同种皮肤移植耐受是必需的: MCP6^{-/-}小鼠会发生 T 细胞介导的排斥反应; 排斥的移植物中 MCP6 表达水平较低, 其底物 IL-6 表达水平较高; 而耐受的移植物中则相反^[110,111]。

6 嗜酸性粒细胞

嗜酸性粒细胞主要介导寄生虫和过敏的 Th2 型炎症反应。近年来研究表明, 嗜酸性粒细胞也参与移植排斥过程^[112]。在缺乏同种反应性 CD8⁺T 细胞或 IFN- γ R 时, 移植物内发现有大量的嗜酸性粒细胞浸润。嗜酸性粒细胞通过表达阳离子颗粒蛋白及 IL-5 等细胞因子引起组织损伤和移植排斥, 而中和 IL-5 抑制排斥反应^[113]。因此, 有学者建议将外周血或移植物中嗜酸性粒细胞水平作为早期提示移植排斥反应及其严重程度的指标^[114-117]。

7 MDSCs

MDSCs 是在肿瘤、感染、炎症和移植中具有免疫抑制功能的一群髓系来源的细胞, 表达许多不同分化阶段的 DCs、巨噬细胞和粒细胞的前体细胞标志, MDSCs 可以通过分泌 iNOS、精氨酸酶 1、血红素氧

化酶 1、NADPH 氧化酶、TGF- β 等介导免疫抑制作用^[118-120]。在同种异体肾脏移植的大鼠模型中, 抗 CD28 抗体诱导血液及移植物中 MDSCs 蓄积并表达 iNOS, 应用 iNOS 抑制剂则引起移植排斥; 体外实验证实, MDSCs 可以抑制效应性 T 细胞的增殖^[121]。TGF- β 受体下游分子 Smad3 可以减少 MDSCs 产生 iNOS, 从而减低其对同种反应性 T 细胞的抑制作用; Smad3^{-/-}小鼠皮肤移植物的存活时间延长^[122]。在以抗 CD40L 抗体诱导的小鼠心脏移植免疫耐受模型中, 移植早期, CD11b⁺CD115⁺Gr-1⁺MDSCs 即从骨髓迁移进入移植物^[123]。在移植物抗宿主疾病模型中, 给予 MDSCs 则可通过分泌 Arg1 抑制供体 T 细胞增殖、活化及炎症因子产生, 以此减轻病情^[124]。

8 小结

尽管 T 细胞被认为是参与移植排斥和耐受过程的主要效应细胞, 近些年天然免疫细胞在移植免疫应答(排斥或耐受)中发挥的作用也逐渐受到重视。但由于模型、环境及亚群的差异, 巨噬细胞、NK 细胞、DCs 等天然免疫细胞在一定条件下均可参与移植免疫排斥和耐受过程。探讨介导移植反应中的天然免疫细胞亚群、特异表达的炎症因子及其与 T 细胞之间的相互作用, 将为临床有效克服移植物排斥反应及建立移植免疫耐受提供新思路与策略。

参考文献

- 1 LaRosa D F, Rahman A H, Turka L A. The innate immune system in allograft rejection and tolerance. *J Immunol*, 2007, 178: 7503-7509
- 2 Liu W, Li X C. An overview on non-T cell pathways in transplant rejection and tolerance. *Curr Opin Organ Transplant*, 2010, 15: 422-426
- 3 Murphy S P, Porrett P M, Turka L A. Innate immunity in transplant tolerance and rejection. *Immunol Rev*, 2011, 241: 39-48
- 4 Spahn J H, Li W, Kreisel D. Innate immune cells in transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*, 2014, 19: 14-19
- 5 Davies L C, Jenkins S J, Allen J E, et al. Tissue-resident macrophages. *Nat Immunol*, 2013, 14: 986-995
- 6 Zhu L, Zhao Q, Yang T, et al. Cellular metabolism and macrophage functional polarization. *Int Rev Immunol*, 2015, 34: 82-100
- 7 Gordon S, Taylor P R. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5: 953-964
- 8 Song E, Ouyang N, Horbelt M, et al. Influence of alternatively and classically activated macrophages on fibrogenic activities of human fibroblasts. *Cell Immunol*, 2000, 204: 19-28
- 9 Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol*, 2003, 3: 23-35
- 10 Denecke C, Tullius S G. Innate and adaptive immune responses subsequent to ischemia-reperfusion injury in the kidney. *Prog Urol*, 2014, 24 Suppl 1: S13-S19
- 11 Paulus P, Holfeld J, Urbschat A, et al. Prednisolone as preservation additive prevents from ischemia reperfusion injury in a rat model of orthotopic lung transplantation. *PLoS One*, 2013, 8: e73298
- 12 Rowshani A T, Vereyken E J. The role of macrophage lineage cells in kidney graft rejection and survival. *Transplantation*, 2012, 94: 309-318

- 13 Yoshida R, Takikawa O, Oku T, et al. Mononuclear phagocytes: a major population of effector cells responsible for rejection of allografted tumor cells in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, 88: 1526–1530
- 14 Yamamoto N, Einaga-Naito K, Kuriyama M, et al. Cellular basis of skin allograft rejection in mice: specific lysis of allogeneic skin components by non-T cells. *Transplantation*, 1998, 65: 818–825
- 15 Jiang X, Tian W, Sung Y K, et al. Macrophages in solid organ transplantation. *Vasc Cell*, 2014, 6: 5
- 16 dos Santos D C, de Andrade L G, de Carvalho M F, et al. Mononuclear inflammatory infiltrate and microcirculation injury in acute rejection: role in renal allograft survival. *Ren Fail*, 2013, 35: 601–606
- 17 Jose M D, Ikezumi Y, van Rooijen N, et al. Macrophages act as effectors of tissue damage in acute renal allograft rejection. *Transplantation*, 2003, 76: 1015–1022
- 18 Ashokkumar C, Gabriellan A, Ningappa M, et al. Increased monocyte expression of sialoadhesin during acute cellular rejection and other enteritides after intestine transplantation in children. *Transplantation*, 2012, 93: 561–564
- 19 Ashokkumar C, Ningappa M, Ranganathan S, et al. Increased expression of peripheral blood leukocyte genes implicate CD14⁺ tissue macrophages in cellular intestine allograft rejection. *Am J Pathol*, 2011, 179: 1929–1938
- 20 Fedrigo M, Feltrin G, Poli F, et al. Intravascular macrophages in cardiac allograft biopsies for diagnosis of early and late antibody-mediated rejection. *J Heart Lung Transplant*, 2013, 32: 404–409
- 21 Grandaliano G, Gesualdo L, Ranieri E, et al. Monocyte chemotactic peptide-1 expression and monocyte infiltration in acute renal transplant rejection. *Transplantation*, 1997, 63: 414–420
- 22 Kakuta Y, Okumi M, Miyagawa S, et al. Blocking of CCR5 and CXCR3 suppresses the infiltration of macrophages in acute renal allograft rejection. *Transplantation*, 2012, 93: 24–31
- 23 Jose M D, Le Meur Y, Atkins R C, et al. Blockade of macrophage colony-stimulating factor reduces macrophage proliferation and accumulation in renal allograft rejection. *Am J Transplant*, 2003, 3: 294–300
- 24 Schenkel A R, Mamdouh Z, Chen X, et al. CD99 plays a major role in the migration of monocytes through endothelial junctions. *Nat Immunol*, 2002, 3: 143–150
- 25 Valenzuela N M, Mulder A, Reed E F. HLA class I antibodies trigger increased adherence of monocytes to endothelial cells by eliciting an increase in endothelial P-selectin and, depending on subclass, by engaging FcγRs. *J Immunol*, 2013, 190: 6635–6650
- 26 Valenzuela N M, Hong L, Shen X D, et al. Blockade of p-selectin is sufficient to reduce MHC I antibody-elicited monocyte recruitment *in vitro* and *in vivo*. *Am J Transplant*, 2013, 13: 299–311
- 27 Fang Y S, Zhu L M, Sun Z G, et al. Tumor necrosis factor-α pathway plays a critical role in regulating interferon-γ induced protein-10 production in initial allogeneic human monocyte-endothelial cell interactions. *Transplant Proc*, 2012, 44: 993–995
- 28 Zecher D, van Rooijen N, Rothstein D M, et al. An innate response to allogeneic nonself mediated by monocytes. *J Immunol*, 2009, 183: 7810–7816
- 29 Liu W, Xiao X, Demirci G, et al. Innate NK cells and macrophages recognize and reject allogeneic nonself *in vivo* via different mechanisms. *J Immunol*, 2012, 188: 2703–2711
- 30 Tashiro-Yamaji J, Kubota T, Yoshida R. Macrophage MHC receptor 2: a novel receptor on allograft (H-2D(d)K(d))-induced macrophage (H-2D(b)K(b)) recognizing an MHC class I molecule, H-2K(d), in mice. *Gene*, 2006, 384: 1–8
- 31 Tashiro-Yamaji J, Einaga-Naito K, Kubota T, et al. A novel receptor on allograft (H-2d)-induced macrophage (H-2b) toward an allogeneic major histocompatibility complex class I molecule, H-2Dd, in mice. *Microbiol Immunol*, 2006, 50: 105–116
- 32 Tashiro-Yamaji J, Maeda S, Ikawa M, et al. Macrophage MHC and T-cell receptors essential for rejection of allografted skin and lymphoma. *Transplantation*, 2013, 96: 251–257
- 33 Hutchinson J A, Riquelme P, Sawitzki B, et al. Cutting Edge: immunological consequences and trafficking of human regulatory macrophages administered to renal transplant recipients. *J Immunol*, 2011, 187: 2072–2078
- 34 Riquelme P, Tomiuk S, Kammler A, et al. IFN-γ-induced iNOS expression in mouse regulatory macrophages prolongs allograft survival in fully immunocompetent recipients. *Mol Ther*, 2013, 21: 409–422
- 35 Luan X, Liao W, Lai X, et al. Dynamic changes of indoleamine 2,3-dioxygenase of Kupffer cells in rat liver transplant rejection and tolerance. *Transplant Proc*, 2012, 44: 1045–1047
- 36 Jiang X, Hsu J L, Tian W, et al. Tie2-dependent VHL knockdown promotes airway microvascular regeneration and attenuates invasive growth of *Aspergillus fumigatus*. *J Mol Med (Berl)*, 2013, 91: 1081–1093
- 37 Jiang X, Khan M A, Tian W, et al. Adenovirus-mediated HIF-1α gene transfer promotes repair of mouse airway allograft microvasculature and attenuates chronic rejection. *J Clin Invest*, 2011, 121: 2336–2349
- 38 Li S, Li B, Jiang H, et al. Macrophage depletion impairs corneal wound healing after autologous transplantation in mice. *PLoS One*, 2013, 8: e61799

- 39 Ide K, Ohdan H, Kobayashi T, et al. Antibody- and complement-independent phagocytotic and cytolytic activities of human macrophages toward porcine cells. *Xenotransplantation*, 2005, 12: 181–188
- 40 Yi S, Hawthorne W J, Lehnert A M, et al. T cell-activated macrophages are capable of both recognition and rejection of pancreatic islet xenografts. *J Immunol*, 2003, 170: 2750–2758
- 41 Xia Z, Taylor P R, Locklin R M, et al. Innate immune response to human bone marrow fibroblastic cell implantation in CB17 scid/beige mice. *J Cell Biochem*, 2006, 98: 966–980
- 42 Koyamada N, Sato A, Takayama J, et al. Macrophage depletion prevents anti-graft antibody production and results in long-term survival in xenotransplantation. *Transplant Proc*, 2005, 37: 514–515
- 43 Hamerman J A, Ogasawara K, Lanier L L. NK cells in innate immunity. *Curr Opin Immunol*, 2005, 17: 29–35
- 44 Vivier E, Raulet D H, Moretta A, et al. Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells. *Science*, 2011, 331: 44–49
- 45 Cudkovicz G, Rossi G B. Hybrid resistance to parental DBA-2 grafts: independence from the H-2 locus. I. Studies with normal hematopoietic cells. *J Natl Cancer Inst*, 1972, 48: 131–139
- 46 Lanier L L. NK cell recognition. *Annu Rev Immunol*, 2005, 23: 225–274
- 47 Ogasawara K, Benjamin J, Takaki R, et al. Function of NKG2D in natural killer cell-mediated rejection of mouse bone marrow grafts. *Nat Immunol*, 2005, 6: 938–945
- 48 Heidecke C D, Araujo J L, Kupiec-Weglinski J W, et al. Lack of evidence for an active role for natural killer cells in acute rejection of organ allografts. *Transplantation*, 1985, 40: 441–444
- 49 Bingaman A W, Ha J, Waitze S Y, et al. Vigorous allograft rejection in the absence of danger. *J Immunol*, 2000, 164: 3065–3071
- 50 Shelton M W, Walp L A, Basler J T, et al. Mediation of skin allograft rejection in scid mice by CD4⁺ and CD8⁺ T cells. *Transplantation*, 1992, 54: 278–286
- 51 Kitchens W H, Uehara S, Chase C M, et al. The changing role of natural killer cells in solid organ rejection and tolerance. *Transplantation*, 2006, 81: 811–817
- 52 van der Touw W, Bromberg J S. Natural killer cells and the immune response in solid organ transplantation. *Am J Transplant*, 2010, 10: 1354–1358
- 53 Benichou G, Yamada Y, Aoyama A, et al. Natural killer cells in rejection and tolerance of solid organ allografts. *Curr Opin Organ Transplant*, 2011, 16: 47–53
- 54 Uehara S, Chase C M, Kitchens W H, et al. NK cells can trigger allograft vasculopathy: the role of hybrid resistance in solid organ allografts. *J Immunol*, 2005, 175: 3424–3430
- 55 Maier S, Tertilt C, Chambron N, et al. Inhibition of natural killer cells results in acceptance of cardiac allografts in CD28^{-/-} mice. *Nat Med*, 2001, 7: 557–562
- 56 Kim J, Chang C K, Hayden T, et al. The activating immunoreceptor NKG2D and its ligands are involved in allograft transplant rejection. *J Immunol*, 2007, 179: 6416–6420
- 57 Kroemer A, Xiao X, Degauque N, et al. The innate NK cells, allograft rejection, and a key role for IL-15. *J Immunol*, 2008, 180: 7818–7826
- 58 Kondo T, Morita K, Watarai Y, et al. Early increased chemokine expression and production in murine allogeneic skin grafts is mediated by natural killer cells. *Transplantation*, 2000, 69: 969–977
- 59 Degli-Esposti M A, Smyth M J. Close encounters of different kinds: dendritic cells and NK cells take centre stage. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5: 112–124
- 60 Roy S, Barnes P F, Garg A, et al. NK cells lyse T regulatory cells that expand in response to an intracellular pathogen. *J Immunol*, 2008, 180: 1729–1736
- 61 Martin-Fontecha A, Thomsen L L, Brett S, et al. Induced recruitment of NK cells to lymph nodes provides IFN-gamma for T(H)1 priming. *Nat Immunol*, 2004, 5: 1260–1265
- 62 Zingoni A, Sornasse T, Cocks B G, et al. Cross-talk between activated human NK cells and CD4⁺ T cells via OX40-OX40 ligand interactions. *J Immunol*, 2004, 173: 3716–3724
- 63 McNerney M E, Lee K M, Zhou P, et al. Role of natural killer cell subsets in cardiac allograft rejection. *Am J Transplant*, 2006, 6: 505–513
- 64 Fildes J E, Yonan N, Leonard C T. Natural killer cells and lung transplantation, roles in rejection, infection, and tolerance. *Transpl Immunol*, 2008, 19: 1–11
- 65 Rabinovich B A, Shannon J, Su R C, et al. Stress renders T cell blasts sensitive to killing by activated syngeneic NK cells. *J Immunol*, 2000, 165: 2390–2397
- 66 Beilke J N, Kuhl N R, Van Kaer L, et al. NK cells promote islet allograft tolerance via a perforin-dependent mechanism. *Nat Med*, 2005,

- 11: 1059–1065
- 67 Bose A, Inoue Y, Kokko K E, et al. Cutting edge: perforin down-regulates CD4 and CD8 T cell-mediated immune responses to a transplanted organ. *J Immunol*, 2003, 170: 1611–1614
- 68 Laffont S, Seillet C, Ortaldo J, et al. Natural killer cells recruited into lymph nodes inhibit alloreactive T-cell activation through perforin-mediated killing of donor allogeneic dendritic cells. *Blood*, 2008, 112: 661–671
- 69 Fu B, Li X, Sun R, et al. Natural killer cells promote immune tolerance by regulating inflammatory TH17 cells at the human maternal-fetal interface. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: E231–E240
- 70 Maroof A, Beattie L, Zubairi S, et al. Posttranscriptional regulation of II10 gene expression allows natural killer cells to express immunoregulatory function. *Immunity*, 2008, 29: 295–305
- 71 Deniz G, Erten G, Kucuksezer U C, et al. Regulatory NK cells suppress antigen-specific T cell responses. *J Immunol*, 2008, 180: 850–857
- 72 Haspot F, Seveno C, Dugast A S, et al. Anti-CD28 antibody-induced kidney allograft tolerance related to tryptophan degradation and TCR class II B7 regulatory cells. *Am J Transplant*, 2005, 5: 2339–2348
- 73 Zecher D, Li Q, Oberbarnscheidt M H, et al. NK cells delay allograft rejection in lymphopenic hosts by downregulating the homeostatic proliferation of CD8⁺ T cells. *J Immunol*, 2010, 184: 6649–6657
- 74 Shortman K, Liu Y J. Mouse and human dendritic cell subtypes. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2: 151–161
- 75 Rogers N J, Lechler R I. Alloreognition. *Am J Transplant*, 2001, 1: 97–102
- 76 Vassalli G. Dendritic cell-based approaches for therapeutic immune regulation in solid-organ transplantation. *J Transplant*, 2013, 2013: 761429
- 77 Maldonado R A, von Andrian U H. How tolerogenic dendritic cells induce regulatory T cells. *Adv Immunol*, 2010, 108: 111–165
- 78 Dhodapkar M V, Steinman R M, Krasovsky J, et al. Antigen-specific inhibition of effector T cell function in humans after injection of immature dendritic cells. *J Exp Med*, 2001, 193: 233–238
- 79 Tisch R. Immunogenic versus tolerogenic dendritic cells: a matter of maturation. *Int Rev Immunol*, 2010, 29: 111–118
- 80 Hackstein H, Thomson A W. Dendritic cells: emerging pharmacological targets of immunosuppressive drugs. *Nat Rev Immunol*, 2004, 4: 24–34
- 81 McCurry K R, Colvin B L, Zahorchak A F, et al. Regulatory dendritic cell therapy in organ transplantation. *Transpl Int*, 2006, 19: 525–538
- 82 Steinbrink K, Graulich E, Kubsch S, et al. CD4⁺ and CD8⁺ anergic T cells induced by interleukin-10-treated human dendritic cells display antigen-specific suppressor activity. *Blood*, 2002, 99: 2468–2476
- 83 Gregori S, Tomasoni D, Pacciani V, et al. Differentiation of type 1 T regulatory cells (Tr1) by tolerogenic DC-10 requires the IL-10-dependent ILT4/HLA-G pathway. *Blood*, 2010, 116: 935–944
- 84 Harry R A, Anderson A E, Isaacs J D, et al. Generation and characterisation of therapeutic tolerogenic dendritic cells for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69: 2042–2050
- 85 Gregori S, Casorati M, Amuchastegui S, et al. Regulatory T cells induced by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and mycophenolate mofetil treatment mediate transplantation tolerance. *J Immunol*, 2001, 167: 1945–1953
- 86 Turnquist H R, Raimondi G, Zahorchak A F, 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 Immunol*, 2007, 178: 7018–7031
- 87 Rogers N M, Isenberg J S, and Thomson A W. Plasmacytoid dendritic cells: no longer an enigma and now key to transplant tolerance? *Am J Transplant*, 2013, 13: 1125–1133
- 88 Abe M, Wang Z, de Creus A, et al. Plasmacytoid dendritic cell precursors induce allogeneic T-cell hyporesponsiveness and prolong heart graft survival. *Am J Transplant*, 2005, 5: 1808–1819
- 89 Tokita D, Mazariegos G V, Zahorchak A F, et al. High PD-L1/CD86 ratio on plasmacytoid dendritic cells correlates with elevated T-regulatory cells in liver transplant tolerance. *Transplantation*, 2008, 85: 369–377
- 90 Ochando J C, Homma C, Yang Y, et al. Alloantigen-presenting plasmacytoid dendritic cells mediate tolerance to vascularized grafts. *Nat Immunol*, 2006, 7: 652–662
- 91 Ito T, Yang M, Wang Y H, et al. Plasmacytoid dendritic cells prime IL-10-producing T regulatory cells by inducible costimulator ligand. *J Exp Med*, 2007, 204: 105–115
- 92 Li W, Nava R G, Bribriescio A C, et al. Intravital 2-photon imaging of leukocyte trafficking in beating heart. *J Clin Invest*, 2012, 122: 2499–2508
- 93 Kreisel D, Nava R G, Li W, et al. *In vivo* two-photon imaging reveals monocyte-dependent neutrophil extravasation during pulmonary inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 18073–18078
- 94 Zhu H, Li J, Wang S, et al. Hmgbl-TLR4-IL-23-IL-17A axis promote ischemia-reperfusion injury in a cardiac transplantation model.

- Transplantation, 2013, 95: 1448–1454
- 95 Jaeschke H, Farhood A, Smith C W. Neutrophils contribute to ischemia/reperfusion injury in rat liver *in vivo*. *FASEB J*, 1990, 4: 3355–3359
- 96 Ekser B, Cooper D K. Overcoming the barriers to xenotransplantation: prospects for the future. *Expert Rev Clin Immunol*, 2010, 6: 219–230
- 97 Sheikh S, Parhar R, Al-Mohanna F. Rapid static adhesion of human naive neutrophil to naive xenoendothelium under physiologic flow is independent of Gal α 1,3-gal structures. *J Leukoc Biol*, 2002, 71: 932–940
- 98 Al-Mohanna F, Saleh S, Parhar R S, et al. Human neutrophil gene expression profiling following xenogeneic encounter with porcine aortic endothelial cells: the occult role of neutrophils in xenograft rejection revealed. *J Leukoc Biol*, 2005, 78: 51–61
- 99 Li S, Waer M, Billiau A D. Xenotransplantation: role of natural immunity. *Transpl Immunol*, 2009, 21: 70–74
- 100 El-Sawy T, Belperio J A, Strieter R M, et al. Inhibition of polymorphonuclear leukocyte-mediated graft damage synergizes with short-term costimulatory blockade to prevent cardiac allograft rejection. *Circulation*, 2005, 112: 320–331
- 101 Citro A, Cantarelli E, Maffi P, et al. CXCR1/2 inhibition enhances pancreatic islet survival after transplantation. *J Clin Invest*, 2012, 122: 3647–3651
- 102 Kreisel D, Sugimoto S, Zhu J, et al. Emergency granulopoiesis promotes neutrophil-dendritic cell encounters that prevent mouse lung allograft acceptance. *Blood*, 2011, 118: 6172–6182
- 103 Yamamoto S, Nava R G, Zhu J, et al. Cutting edge: *Pseudomonas aeruginosa* abolishes established lung transplant tolerance by stimulating B7 expression on neutrophils. *J Immunol*, 2012, 189: 4221–4225
- 104 DeNicola M M, Weigt S S, Belperio J A, et al. Pathologic findings in lung allografts with anti-HLA antibodies. *J Heart Lung Transplant*, 2013, 32: 326–332
- 105 Galli S J, Nakae S, Tsai M. Mast cells in the development of adaptive immune responses. *Nat Immunol*, 2005, 6: 135–142
- 106 de Vries V C, Wasiuk A, Bennett K A, et al. Mast cell degranulation breaks peripheral tolerance. *Am J Transplant*, 2009, 9: 2270–2280
- 107 Zhang W, Wu K, He W, et al. Transforming growth factor beta 1 plays an important role in inducing CD4⁺CD25⁺forhead box P3⁺ regulatory T cells by mast cells. *Clin Exp Immunol*, 2010, 161: 490–496
- 108 Lu L F, Lind E F, Gondek D C, et al. Mast cells are essential intermediaries in regulatory T-cell tolerance. *Nature*, 2006, 442: 997–1002
- 109 Nakano T, Lai C Y, Goto S, et al. Immunological and regenerative aspects of hepatic mast cells in liver allograft rejection and tolerance. *PLoS One*, 2012, 7: e37202
- 110 de Vries V C, Elgueta R, Lee D M, et al. Mast cell protease 6 is required for allograft tolerance. *Transplant Proc*, 2010, 42: 2759–2762
- 111 Deng M C, Plenz G, Labarrere C, et al. The role of IL6 cytokines in acute cardiac allograft rejection. *Transpl Immunol*, 2002, 9: 115–120
- 112 Jacobsen E A, Helmers R A, Lee J J, et al. The expanding role(s) of eosinophils in health and disease. *Blood*, 2012, 120: 3882–3890
- 113 Goldman M, Le Moine A, Braun M, et al. A role for eosinophils in transplant rejection. *Trends Immunol*, 2001, 22: 247–251
- 114 Weir M R, Bartlett S T, Drachenberg C B. Eosinophilia as an early indicator of pancreatic allograft rejection. *Clin Transplant*, 2012, 26: 238–241
- 115 Wang G Y, Li H, Liu W, et al. Elevated blood eosinophil count is a valuable biomarker for predicting late acute cellular rejection after liver transplantation. *Transplant Proc*, 2013, 45: 1198–1200
- 116 Rodriguez-Peralvarez M, Germani G, Tsochatzis E, et al. Predicting severity and clinical course of acute rejection after liver transplantation using blood eosinophil count. *Transpl Int*, 2012, 25: 555–563
- 117 Cipullo R, Finger M A, Rossi Neto J M, et al. Vasculitides and eosinophils in endomyocardial biopsies as rejection predictors in heart transplantation. *Arq Bras Cardiol*, 2011, 97: 163–170
- 118 Gabrilovich D I, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9: 162–174
- 119 Lees J R, Azimzadeh A M, Bromberg J S. Myeloid derived suppressor cells in transplantation. *Curr Opin Immunol*, 2011, 23: 692–697
- 120 Wu T, Zhao Y, Zhao Y. The roles of myeloid-derived suppressor cells in transplantation. *Expert Rev Clin Immunol*, 2014, 10: 1385–1394
- 121 Dugast A S, Haudebourg T, Coulon F, et al. Myeloid-derived suppressor cells accumulate in kidney allograft tolerance and specifically suppress effector T cell expansion. *J Immunol*, 2008, 180: 7898–7906
- 122 Wu T, Sun C, Chen Z, et al. Smad3-deficient CD11b⁺Gr1⁺ myeloid-derived suppressor cells prevent allograft rejection via the nitric oxide pathway. *J Immunol*, 2012, 189: 4989–5000
- 123 Garcia M R, Ledgerwood L, Yang Y, et al. Monocytic suppressive cells mediate cardiovascular transplantation tolerance in mice. *J Clin Invest*, 2010, 120: 2486–2496
- 124 Highfill S L, Rodriguez P C, Zhou Q, et al. Bone marrow myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) inhibit graft-versus-host disease (GVHD) via an arginase-1-dependent mechanism that is up-regulated by interleukin-13. *Blood*, 2010, 116: 5738–5747

Roles of Innate Immune Cells in Acute Allogeneic Graft Rejection

CHU ZhuLang, CHEN Hui, LUO HaiYing & ZHAO Yong

Transplantation Biology Research Division, State Key Laboratory of Membrane Biology, Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

Allogeneic graft rejection involves multiple events at molecular, cellular and systematic levels. In the past decades, we paid great attentions to adaptive immunity in acute graft rejection. With understanding the high heterogeneity and plasticity of innate immune cells with diverse bio-functions, we should put great caution to the direct roles of innate immune cells in graft rejection acute allogeneic solid organ. Macrophages and natural killer cells can directly reject allogeneic solid grafts as effector cells. Myeloid-derived suppressive cells may be closely involved in transplant immune tolerance in certain protocols. In the present manuscript, we will briefly summarize the roles of different innate immune cell subpopulations in acute allogeneic graft rejection and induction of transplant immune tolerance.

innate immune cells, graft rejection, transplantation, immune tolerance

doi: 10.1360/N052015-00246