

学校编码: 10384	类号
学号: 24520071152521	UDC

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

联合应用单克隆抗体延长小鼠加速性排斥 模型中心脏移植物生存期的研究

**Monoclonal antibodies treatment to prolong the survival time of
secondary cardiac allograft in accelerated rejection models of
mice**

指导教师姓名:	齐忠权 教授
专业名称:	外科学
论文提交日期:	2010年 月 日
论文答辩时间:	2010年 月 日
学位授予日期:	

答辩委员会主席:

评 阅 人:

2010年 月

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下，独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已发表的研究成果，均在文中以适当方式明确标明，并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范（试行）》。

另外，该学位论文为（记忆性移植排斥）课题（组）的科研成果，获得（齐忠权教授）课题（组）经费或实验室资助，在（厦门大学器官移植研究所）实验室完成。（请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称，未有此项声明内容的，可以不做特别声明。）

声明人（签名）：

2010年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国硕士、博士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其他方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

() 1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

() 2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。)

声明人（签名）：

2010 年 月 日

目 录

摘 要	I
前 言	1
第一部分 联合应用单克隆抗体药物抑制 T 细胞介导的加速排斥反应	15
材料与方法	16
结 果	30
讨 论	35
小 结	37
第二部分 联合应用单克隆抗体延长二次移植模型中移植物生存期	38
材料与方法	38
结 果	44
讨 论	53
小 结	56
全文总结	57
展 望	59
参考文献	60
发表论文	76
致 谢	77

CONTENTS

Abstract	I
Introduction	1
Part One: Combined monoclonal antibody reagents prevented accelerated rejection mediated by T cells	16
Materials and methods	16
Results	30
Discussion	35
Summary of part one	37
Part Two: Combined monoclonal antibody reagents prolonged secondary allograft survival	38
Materials and methods	38
Results	44
Discussion	53
Summary of part two	56
Summary of total	57
Prospects	59
References	60
Published articles	76
Acknowledgements	77

摘要

目的: 联合阻断效应性 T 细胞(effector T cell)与记忆性 T 细胞(memory T cell, T_m)诱导记忆性心脏移植的供者特异性耐受, 探讨各种记忆性细胞在记忆性心脏移植中发挥作用的机制。

方法: 首先通过同种异体皮肤移植得到预致敏小鼠, 过继转移同种反应性记忆性 T 细胞, 构建小鼠同种异体心脏移植模型后再联合阻断效应及记忆性 T 细胞激活途径, 观察移植物生存期的改变, 并从移植物和模型鼠两个角度探讨其可能的作用机制; 之后以同种异体皮肤移植预致敏小鼠为受体进行心脏移植(二次移植模型), 联合应用 anti-CD40L、anti-LFA-1、anti-OX40L 和/或 anti-CD122 治疗并观察其生存期。采集二次移植受体鼠脾脏、血清及移植物标本, 检测不同疗法诱导耐受的机制。

结果: ①未处理小鼠脾脏中记忆性 T 细胞占 6.52%, 而预致敏小鼠脾脏中记忆性 T 细胞占 26.5%; ②平均生存期为对照组 5.17 天, 联合应用 CTLA4Ig 和 anti-CD40L(二联用药)组 10.33 天, 再联合应用 anti-LFA-1 和 anti-OX40L(四联用药)组均>100 天; ③移植物排斥对照组均为 4 级, 二联用药组 3B 级, 四联用药组为 0 级; ④只有对照组脾脏物中 CD44 高表达; ⑤对照组与二联用药组脾细胞增殖程度明显高于四联用药组; ⑥治疗组的移植物中 IL-2、IFN- γ 和 Foxp3 基因的表达量明显低于对照组, 并且四联用药组 IL-10 基因表达量明显升高; ⑦使用封闭性 anti-OX40L 可有效阻止 CD4⁺ 记忆性 T 细胞介导的移植排斥; ⑧使用清除性 anti-CD122 可有效阻止 CD8⁺记忆性 T 细胞介导的移植排斥; ⑨单独应用 anti-CD40L、anti-LFA-1 及联合应用 anti-CD40L、anti-LFA-1、anti-OX40L 和 anti-CD122 可有效延长二次移植移植物生存期, 减轻移植物中炎细胞浸润, 明显减少移植受者脾脏中两种记忆性 T 细胞的数量并抑制其功能, 减少移植物及血清中多种 Th1 型细胞因子的分泌, 同时增加移植物及脾脏中 CD4⁺Foxp3⁺Tregs(regulatory T cell, Tregs)的表达水平; ⑩二次移植模型鼠体内可检测到大量记忆性 B 细胞(memory B cell, B_m), 且血清含有大量同种异型抗体。

结论：在过继转移同种反应性记忆性 T 细胞的移植模型中，联合阻断效应及记忆性 T 细胞可获得移植物长期耐受，其机制可能是明显降低移植物和移植受者细胞免疫应答水平的同时，诱导移植物中表达大量 IL-10 分泌性 Tr1 细胞；而在二次心脏移植模型中，抑制效应及记忆性 T 细胞虽可明显延长移植物生存期，但并不能有效诱导供者特异性耐受，记忆性 B 细胞成为诱导二次移植免疫耐受的重要障碍。

关键词：记忆性 T 细胞 心脏移植 单克隆抗体药物

厦门大学博硕士论文摘要库

Abstract

Background: Donor-reactive memory T cells threaten the survival of transplanted organs via multiple pathways. However, the effect of costimulatory blockade in secondary allograft rejection has not been studied.

Materials and methods: The first part of this study was undertaken to induce tolerance of cardiac allografts in mice, in which alloreactive memory T cells were adoptively transferred, by combined costimulatory blockade of both effector and memory T cells. In the second study, C57BL/6 mice that rejected BALB/c skin grafts for more than 4 weeks (defined as alloantigen-primed mice) were used as recipients. The recipient mice were treated with the mAbs to CD154, LFA-1, OX40L, and CD122 on days 0, 2, 4, and 6 after the secondary transplantation of BALB/c heart.

Results: In the first study, we found that the median survival time (MST) of the grafts was 5.17 days in the untreated group, 10.33 days in the CTLA4Ig- and anti-CD40L-treated (2-combined) group, and more than 100 days in the CTLA4Ig-, anti-CD40L-, anti-LFA-1-, and anti-OX40L-treated (4-combined) group. Histological analysis revealed that the mean rejection level was Grade 4 in the untreated group, Grade 3 in the 2-combined treatment group, and Grade 0 in the 4-combined treatment group. CD44^{high} T cells were detected only in the untreated group. The in vitro proliferation of lymphocytes of both untreated and 2-combined group was higher than that of the 4-combined treatment group ($p < 0.01$). Compared with the untreated group, the expression levels of IL-2, IFN- γ and Foxp3 were lower in the 2-combined treatment group; the expression levels of these genes were the lowest in the 4-combined treatment group. IL-10 expression was significantly higher in the 4-combined treatment group than in the other groups. In the second study, the mean survival time (MST) of secondary cardiac allografts in rats treated with antibodies to CD154 and LFA-1 (2-antibodies approach) and those treated with antibodies to CD154, LFA-1, OX40L, and CD122 (4-antibodies approach) were greater than that of the controls (MST = 6.7 days, 22.2 days, and 3.2 days, respectively). The 4-antibodies approach prevented lymphocytic infiltration in the grafts, inhibited memory T cells proliferation in the spleen, increased IL-10 secretion in the serum, and enhanced the

expression of CD4⁺Foxp3⁺regulatory T cells (Tregs) in spleen. Expression levels of alloreactive antibodies were high in the recipient mice of experimental and control groups.

Conclusions : These results demonstrate the inhibition efficacy of combined costimulation blockade in accelerated-rejection models and the possible mechanisms underlying the suppression of cellular immunity in mice receiving grafts as well as in inducing the activation of IL-10-producing Tr1 cells in grafts. Furthermore, inhibiting the memory T cells by costimulation blockade extended allograft survival in secondary transplant models, but could not induce tolerance of graft. Alloreactive antibodies may participate in alloresponse and play an important role in secondary cardiac allograft rejection.

Keywords: Memory T cells; Cardiac transplantation; Monoclonal antibody reagent

前言

在移植免疫领域中，诱导针对移植物的免疫耐受是研究者的最高理想和最终目标。目前更多的研究者倾向于诱导效果更确切、供体特异性更高的外周免疫耐受。然而随着临床工作和基础实验的不断深入，人们发现记忆性 T 细胞对移植物有强烈的杀伤作用，而且传统的免疫抑制剂对其治疗效果较差，因此记忆性 T 细胞随即成为了诱导耐受的重要障碍。这就要求新型药物的开发和新型用药方案的探讨。而抗体药物的开发以及这类药物强大的作用效果已经得到人们广泛的关注，针对特异性靶点开发新型抗体、现有抗体的不同组合方案、联合其他疗法的抗体治疗等科研方向已成为研究热点。以下内容将针对记忆性 T 细胞、外周免疫耐受机制、抗体药物三方面进行文献回顾，并根据文献回顾提出最基本的科研思路。

1、记忆性 T 细胞与移植免疫

T 细胞可以通过病原体、疫苗或是其他途径获得记忆性，记忆性 T 细胞可以更快速、更高效的产生特异性免疫应答。但是大量有关器官移植的基础实验和临床数据显示，记忆性 T 细胞明显可以损伤移植物，尤其是在淋巴细胞清除疗法中。这些现象使研究者们得出这样的结论：记忆性 T 细胞是诱导移植免疫耐受的重大障碍。以下将简要综述记忆性 T 细胞在移植免疫领域的研究进展。

1.1 T 细胞清除疗法造成的稳态增殖和异种免疫

目前临床肝脏、肺脏、肾脏与复合组织移植诱导耐受的方案中，T 细胞清除疗法是必要的组成部分，即应用抗 T 细胞球蛋白(ATG、ATGAM 和 ALS)或抗 CD52 单克隆抗体清除 T 细胞。其理想效果是清除移植受体体内包括同种异体反应性 T 细胞在内的绝大部分 T 细胞。人们认为，这种对免疫系统“格式化”的过程可以诱导针对同种异体供者抗原的免疫耐受。然而一些临床与基础实验结果集中表明，免疫排斥的风险依然存在于淋巴细胞清除疗法、次级淋巴细胞清除以及记忆性 T 细胞的特殊生理学行为之中^[1-4]。

T 细胞清除后机体所产生的淋巴细胞稳态增殖，以及特异性与非特异性的抗原刺激均可以促使记忆性 T 细胞形成。最近发现，异种抗原也可能刺激产生与同种异体抗原交叉反应的记忆性 T 细胞。在淋巴细胞清除之后，继之而来的是由于淋巴细胞减少促使的 T 细胞增殖^[5-7]。这种增殖源自于在清除疗法中逃脱的 T 细胞或胸腺中向外迁移的新生 T 细胞，新生 T 细胞的产生与胸腺功能及患者年龄有关。在这种增殖中，记忆性 T 细胞比 naïve T 细胞更有优势。这是因为 naïve T 细胞的增殖依赖于特异性抗原的提呈，而记忆性 T 细胞则不需要 TCR 的识别就可以增殖^[8]。此外，具有记忆性表型的 naïve T 细胞，如果同时存在自发转化为 Th1 细胞的倾向，则也可以不通过特异性抗原刺激即可增殖^[9]。

1.2 效应性与记忆性 T 细胞的特性引起淋巴细胞清除后的排斥反应

淋巴细胞清除后的稳态增殖需要 IL-7、IL-15 两种细胞因子。记忆性 T 细胞 (CD3⁺CD45RA⁻) 在这一过程中分化成中枢性记忆性 T 细胞 (CD45RA⁻CCR7⁺CD62L⁺) 和效应性记忆性 T 细胞 (CD45RA⁺CCR7⁻CD62L⁻)，其中效应性记忆性 T 细胞与淋巴细胞清除后发生的排斥反应息息相关^[10]。这一点可以从多方面得到证实，比如说记忆性 T 细胞拥有便捷的激活方式、可以分泌大量炎症细胞因子、可以躲避调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs) 的抑制作用、可以分泌抗凋亡的分子以及抵抗免疫抑制治疗，这些免疫抑制治疗包括雷帕霉素、共刺激通路阻断剂、激素和 T 细胞清除抗体^[11]。在小鼠肾移植慢性排斥模型中 (仅 MHC II 类分子错配)，经过稳态增殖的 T 细胞使慢性排斥转为急性排斥。这一现象提供了一条重要信息，那就是经过稳态增殖的 T 细胞可以在很长一段时间内对移植物产生排斥作用，而不仅仅局限于急性排斥期。这一信息说明，经过稳态增殖的 T 细胞 (包含记忆性 T 细胞) 阻碍了移植物的长期存活。在仅 MHC I 类分子错配的小鼠皮肤移植模型中，也观察到了相似的结果。在这一实验中，实验者将不同种类的 T 细胞共同过继转移给 T 细胞缺失的受体鼠，发现 Tregs 可以抑制 naïve T 细胞介导的排斥作用，却无法抑制 CD4⁺ 或 CD8⁺ 记忆性 T 细胞介导的排斥。另有研究者在体外实验中发现，Tregs 不但不能抑制记忆性 T 细胞，反而可以促进 Th17 来源的同种异体反应性 CD4⁺ 记忆性 T 细胞的产生^[12]。

1.3 自体反应性记忆性 T 细胞

最近有证据表明, 自体反应性 T 细胞在排斥反应中与记忆性 T 细胞有重要的协同作用, 而且淋巴细胞稳态增殖可以提高 T 细胞的自体反应性。在一个临床实验中, 1 型糖尿病患者接受胰岛移植, 并按照埃德蒙度方案(IL-2 受体单抗诱导、小剂量他克莫司、雷帕霉素治疗)给药治疗。这一免疫抑制方案清除了相关 T 细胞, 但却在受者血清中发现 IL-7、IL-15 的含量增高, 这种情况使受者体内的 T 细胞缓慢增殖和分化。而随着 CD45RO⁺记忆性 T 细胞稳态增殖, 其中 GAD-65 自体反应性记忆性 T 细胞也同时进行着稳态增殖。重要的是, 在撤除免疫抑制剂后, 这些细胞获得了效应性。众所周知的, 骁悉(mycophenolate mofetil, MMF)在这种情况下可以阻止 T 细胞的稳态增殖和分化^[10]。

总而言之, 上述实验中观察到的现象提醒我们: 无论是免疫耐受诱导方案还是免疫抑制剂小剂量治疗方案都应该考虑到出现同种异体反应性记忆性 T 细胞的可能性, 并且尽量避免药物作用造成其稳态增殖。

2、移植免疫耐受机理

2.1 阻断共刺激通路诱导外周免疫耐受

目前的啮齿类小动物移植实验中, 通过在胸腺内对 T 细胞进行中枢性免疫清除来诱导免疫耐受的方案被广泛应用, 但是这是一种不彻底的疗法。因为机体的免疫系统具有调节功能, 使 T 细胞衍生出从中枢性清除疗法中逃脱并迁移向外周的能力。研究者们发现并深入研究了这一机制, 并且成功的诱导了外周免疫耐受。以下内容将综述共刺激通路阻断在诱导外周免疫耐受这一领域的进展。

在动物实验中人们发现, 在抗原识别过程中阻断共刺激通路可能是诱导外周免疫耐受的可行方案。在抗原识别过程中, 激活 CD28/B7.1(CD80)或 CD28/B7.2(CD86)信号通路可以诱导 T 细胞分泌 IL-2, 而 IL-2 是 T 细胞分化和增殖必需的细胞因子^[13]。在体外实验中, 阻断这一信号通路可以抑制同种异体免疫应答, 并且可以诱导 T 细胞的克隆无能^[14]。CTLA-4(CD152)分子是天然免疫调节分子, 在激活的 T 细胞表面表达。CTLA-4 分子可以竞争性结合 CD80 或

CD86, 其结合力高于 CD28 分子, 从而达到调节免疫应答的作用。CTLA-4Ig 是将 CTLA-4 分子的细胞外结构域与人免疫球蛋白 C γ 链融合制成的可溶性重组球蛋白。值得关注的是, 在给予 CTLA-4Ig 治疗的同时输入供体抗原可以取得最佳效果。例如用 CTLA-4Ig 治疗接受供者特异性输注(DST)的小鼠, 可以诱导心脏移植物的耐受^[15]。另外, 据 Zheng 等人报道, 在接受 anti-CD40L/DST 诱导耐受的小鼠中应用抗 CTLA-4 单抗可以使皮肤移植物发生排斥。作者由此得出结论, CTLA-4 是诱导移植物免疫耐受的必要条件。在啮齿类动物实验中, 人们尝试用 CTLA-4Ig 阻断 CD28/B7 信号通路, 并取得良好效果^[16-17]。

另一条共刺激通路是 CD40/CD40L(CD154)通路, 这一信号通路在 CD4⁺T 细胞免疫应答中起到枢纽作用。在多种实验动物的供受体组合中, 无论是单独应用单克隆抗体药物阻断还是结合 DST, 都成功的诱导了免疫耐受。例如, 在小鼠皮肤移植模型中, 发现 anti-CD40L/DST 方案通过清除同种异体反应性 CD8⁺T 细胞诱导了皮肤移植物的长期存活^[18-19]。

通常来讲, CD4⁺T 细胞对共刺激通路阻断剂的敏感程度比 CD8⁺T 细胞更高; 因此, 在一些啮齿类动物模型中, 诱导移植物长期存活需要在阻断共刺激通路的同时用药清除 CD8⁺T 细胞。例如在小鼠胰岛移植模型中, 同时用单克隆抗体药物阻断 CD40L 和 LFA-1 分子可以诱导强烈的免疫耐受。而单独阻断其中一条信号通路, 则只能相对延长移植物生存期^[20-23]。

在一些鼠类和灵长类的心脏、肾脏、胰岛移植模型中, 单独阻断 CD40/CD40L 通路或联合阻断 CD28/B7 通路可以诱导移植物的长期存活。但是一旦停药, 这些所谓的耐受状态就会消失, 继而发生排斥。即使是联合阻断 CD28/B7 通路, 也要持续给药来维持心脏或胰岛移植物的存活^[24-30]。相比较而言, 在啮齿类动物实验中, anti-CD40L/DST 方案诱导耐受的效果更强。另外, 据 Larsen 等人报道, 在灵长类动物模型中应用人源化抗 CD40 单抗(Chi220)并不能有效的延长肾脏和胰岛移植物的生存期, 而联合阻断 CD28/B7 通路则可以显著延长移植物的生存期。以上数据说明, 在未来诱导免疫耐受的研究中, 共刺激通路阻断剂是必不可少的^[31-32]。

2.2 Tregs 诱导的免疫耐受

由器官移植引发的固有免疫系统和特异性免疫系统中的免疫调节机制全部是由 T 细胞介导的免疫调节机制，这一调节机制在体内实验诱导外周免疫耐受过程中起到了关键作用。人们达成了一项共识，那就是无论在啮齿类还是在人类的免疫系统中，CD4⁺T 细胞可以提高供者特异性免疫调节的活性。T 细胞介导的免疫调节现象在诱导移植耐受领域并不新鲜，但是一系列值得关注的发现将这一话题重新拉回到人们关注的焦点中。在移植免疫领域，利用这些抑制性的细胞调节自体 and 异体免疫应答是一种极具潜力的治疗手段。Tregs 具有诱导针对同种异体抗原的免疫不应答的能力，这一能力可能抑制慢性排斥反应，避免远期的移植物失功。

2.2.1 传染性耐受

传染性耐受是由 CD4⁺T 细胞介导的外周免疫耐受，其机制是抑制效应性 CD4⁺T 细胞的功能或使效应性 CD4⁺T 细胞转化为 Tregs，从而达到抑制初次或再次免疫应答的效果。Medawar 首先提出并描述了“传染性耐受”这一概念，而 Qin 等人对此进行了更深入的阐述。他们在胸腺切除的 MHC 部分错配的成年小鼠皮肤移植模型中联合应用非清除性的抗 CD4 和抗 CD8 抗体，诱导了免疫耐受。即使输入同系小鼠的脾细胞或在 4 个月后再次进行皮肤移植，都不能改变这种耐受状态。根据这一现象提出推论，即耐受小鼠体内的 T 细胞可以使效应性细胞进入耐受状态，这种耐受状态具有传染性(见 Fig 1)。传染性耐受的现象并不是抗 CD4 治疗中的独特现象，在其他治疗方案中也可以出现，例如在抗原识别阶段进行抗 CD40L 治疗也可以形成传染性耐受^[33-36]。

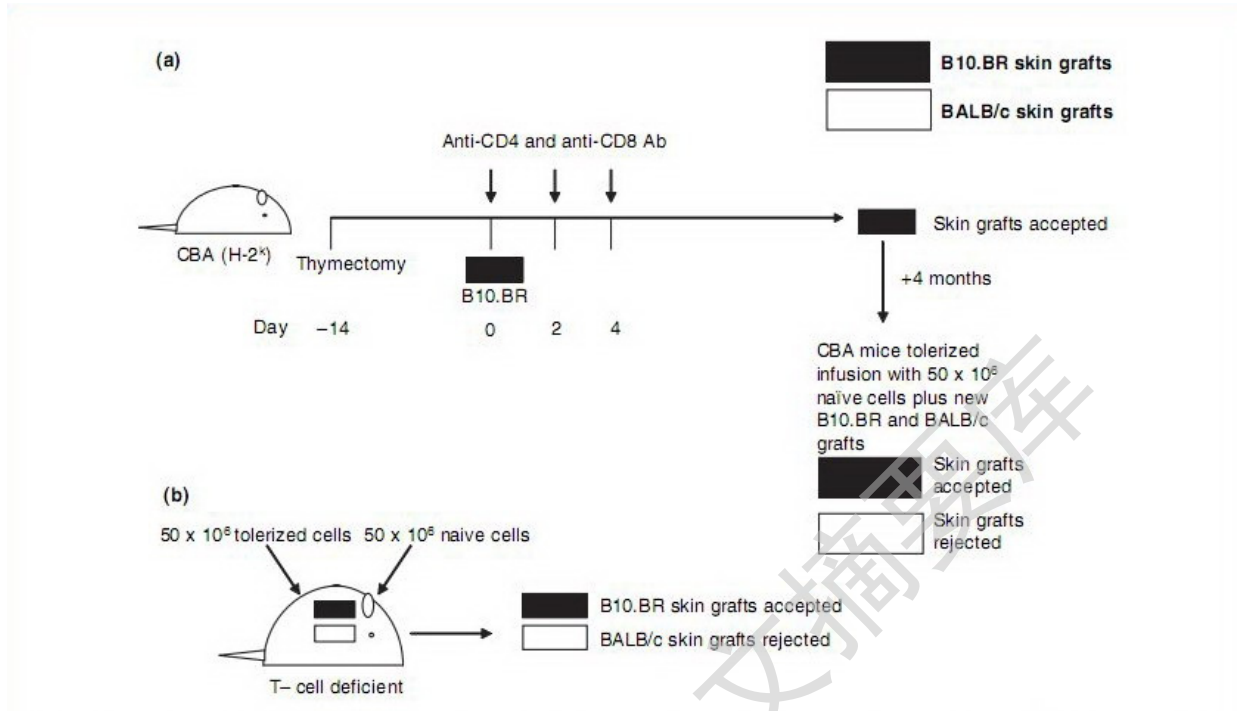


Figure 1 Demonstration of infectious tolerance in a mouse model. (a) Thymectomized CBA mice were transplanted with B10.BR skin grafts and given a tolerizing protocol of anti-CD4 and anti-CD8 antibodies. Four months later, infusion with 50 million naive splenocytes and transplantation of a new B10.BR skin graft was unable to break donor specific tolerance. However, tolerance could be broken if T cells in tolerant mice were depleted of CD4 T cells 7 weeks prior to transplantation of the second skin graft. (b) Fifty million spleen cells from tolerant and naive mice were adoptively transferred into T-cell deficient mice that were grafted with a B10.BR or BALB/c (third party skin). Cells from tolerant mice were able to suppress skin graft in a donor specific manner as BALB/c skin grafts were rejected.

Fig 1. 图片来自 Kingsley, CI, et al. Transplantation tolerance: lessons from experimental rodent models. *Transpl Int* 2007; 20: 828

2.2.2 CD4⁺CD25⁺Tregs

在胸腺内进行中枢性清除自体反应性细胞是一种不彻底的疗法，有些细胞可以逃脱。这些逃脱的细胞依然可以产生免疫应答，并诱发自身免疫性疾病。为了阻止这类自身免疫性疾病的发展，机体免疫系统必需维持耐受状态，并且激活针对自体反应性淋巴细胞的调节机制，而这种调节机制的激活是通过具有调节功能的 T 细胞亚群实现的。在体内实验中，抑制性或 Tregs 是诱导和维持对移植物免疫不应答状态的关键因素，这也是诱导移植免疫耐受的重要方向^[37-39]。

Sakaguchi 等人发现，CD25(IL-2R α)分子的表达可以从 CD4⁺T 细胞中划分出一个亚群，这一亚群的 T 细胞具有强大的免疫调节能力。许多研究证明，CD4⁺CD25⁺Tregs 可以诱导针对自体抗原的免疫耐受^[40-46]。近年来还有证据表

明, $CD4^+CD25^+$ Tregs 可以诱导针对同种异体抗原的免疫耐受。例如, 在 DST 联合非清除性的抗 CD4 单抗成功诱导并维持免疫耐受的体内实验中, 可以从受体小鼠体内分离出具有调节功能的 $CD4^+CD25^+$ Tregs(见 Fig 2)^[47-48]。另外, Taylor 等人证明在骨髓移植模型中, $CD4^+CD25^+$ Tregs 不会介导移植抗宿主病 (GVHD), 而且可能通过共刺激通路诱导免疫耐受。这种同种异体抗原特异性的 $CD4^+CD25^+$ Tregs 在皮肤移植模型中, 不仅可以阻止 $CD4^+$ T 细胞介导的排斥反应, 甚至可以阻止 $CD8^+$ T 细胞介导的排斥作用^[49-51]。这一结果说明, $CD4^+CD25^+$ Tregs 可以在多种层面上对排斥反应进行调控。通过过继性转移 $CD8^+$ T 细胞给耐受受体, 可以观察到 $CD8^+$ T 细胞的生长并没有受到影响, 而其效应性功能被抑制^[52]。

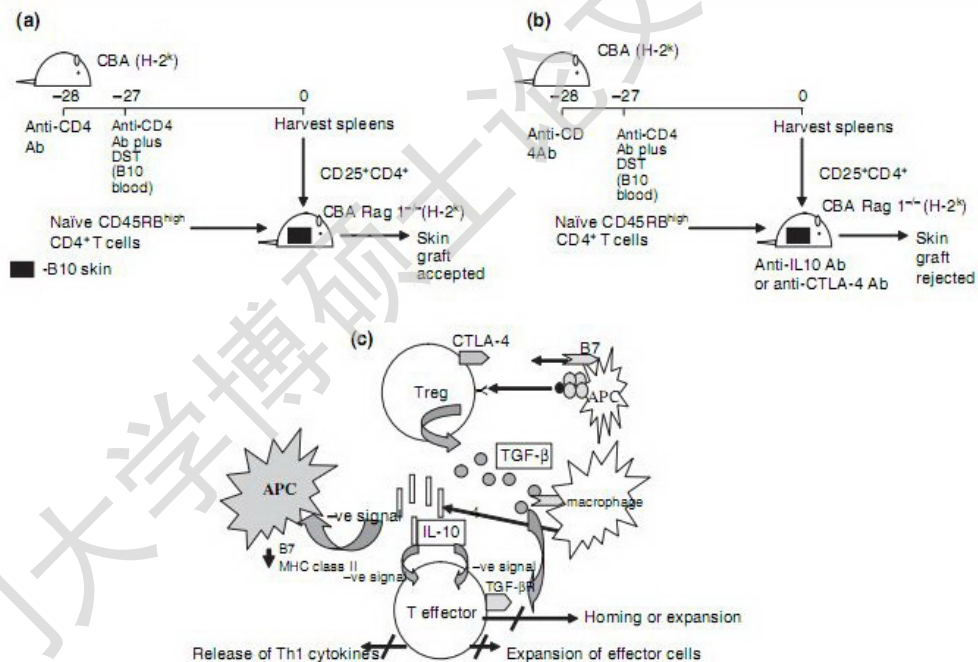


Figure 2 Demonstration of immunoregulation by $CD25^+ CD4^+$ T cells and proposed mechanism of action. (a) $CD25^+ CD4^+$ T cells isolated from CBA mice pretreated with anti-CD4 antibody plus DST are able to prevent B10 skin allograft rejection mediated by $CD45RB^{high} CD4^+$ effector T cells. (b) Regulation mediated by $CD25^+ CD4^+$ T cells isolated from anti-CD4 antibody/DST treated mice is abrogated if recipient mice are administered an anti-IL-10 or anti-CTLA-4 antibody at the time of cell transfer (and weekly thereafter). (c) Crosslinking of CTLA-4 on regulatory T cells may lead to production of TGF- β which could bind to TGF- β receptors present on effector cells and prevent these cells expanding or homing to the graft. Alternatively, TGF- β may enhance the ability of macrophages to produce IL-10 which could deliver a negative signal to effector cells and prevent expansion or release of Th1 cytokines. IL-10 may also inhibit the function of APCs by down regulating B7 and MHC class II molecules.

Fig 2. 图片来自 Kingsley, CI, et al. Transplantation tolerance: lessons from experimental rodent models. *Transpl Int* 2007; 20: 828

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库