

学校编码: 10384

分类号 _____ 密级 _____

学 号: 24520090153729

UDC _____

厦 门 大 学

博 士 学 位 论 文

**1,25(OH)₂D₃ 联合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**

**Combining Monoclonal Antibodies with 1,25(OH)₂D₃
Treatment to Prolong the Survival Time of Cardiac Allograft
in Accelerated Rejection Models of Mice**

闫国良

指 导 教 师 姓 名 : 齐 忠 权
专 业 名 称 : 生 理 学
论 文 提 交 日 期 : 2013 年 5 月
论 文 答 辩 时 间 : 2013 年 6 月

2013 年 6 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经发表的研究成果，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（ 器官移植研究所 ）课题（组）的研究成果，获得（ 器官移植研究所 ）课题（组）经费或实验室的资助，在（ 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，可以不作特别声明。）

声明人（签名）：

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博士、硕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、缩印或者其它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）：

年 月 日

目 录

摘 要	I
Abstract	I
第一章 前 言	1
1.1 T 细胞与心脏移植	1
1.2 T 细胞与移植耐受	12
1.3 Tm 细胞在移植中的作用	19
1.4 1, 25 (OH) ₂ D ₃ 对器官移植的免疫调节作用	25
1.5 本研究的目的、意义和内容	30
第二章 材料和方法	33
2.1 实验材料	33
2.2 实验方法	35
第三章 1, 25 (OH) ₂ D ₃ 联合单克隆抗体延长过继转移模型小鼠心脏移 植物生存期的研究	54
3.1 过继转移预致敏 T 细胞的纯度和 Tm 的比例	54
3.2 联合用药对过继转移记忆细胞小鼠心脏移植存活时间及体重的 影响	55
3.3 各组移植物的病理学分析及评分	55
3.4 移植植物中相关细胞因子表达水平	57
3.5 血清中相关细胞因子的检测	58
3.6 各组脾 T 细胞同种异型应答能力	58
3.7 各组脾 Tm 细胞、Tregs 表达水平	60
3.8 血清中供者特异性抗体含量的检测	61
3.9 讨论	63

第四章 1, 25(OH) ₂ D ₃ 联合单克隆抗体延长二次移植模型中小鼠心脏移植植物生存期的研究.....	66
4.1 联合用药对二次移植模型小鼠心脏移植植物存活时间及体重的影响.....	66
4.2 各组移植物的病理学分析及评分.....	67
4.3 移植植物中相关细胞因子表达水平.....	68
4.4 血清中相关细胞因子的检测.....	68
4.5 各组脾 T 细胞同种异型应答能力.....	69
4.6 各组脾 Tm 细胞、Tregs 表达水平.....	70
4.7 血清中供者特异性抗体含量的检测.....	70
4.8 讨论.....	71
第五章 结论与展望.....	74
5.1 本论文的研究结论.....	74
5.2 展望.....	75
参考文献.....	77
附 录.....	96
附录一 示图索引.....	96
附录二 表格索引.....	97
附录三 缩略语及中英文对照.....	98
附录四 攻读博士期间发表文章、参与课题及学术活动.....	100
致 谢.....	103

Contents

Chinese Abstract	I
English Abstract.....	III
Chapter I Introduction.....	1
1.1 T cells in heart transplantation.....	1
1.2 T cells in immune tolerance	12
1.3 Memory T cells in transplantation	19
1.4 Immune regulation of 1,25(OH) ₂ D ₃ in transplantation	25
1.5 Purpose, significance contents of this study	30
Chapter II Materials and Methods	33
2.1 Materials.....	33
2.2 Methods	35
Chapter III Combining monoclonal antibodies with 1,25(OH)₂D₃ prolong the survival time in adoptive transferred mice model of heart transplantation	54
3.1 Purity of primed T cells for adoptive transference & the proportion of Tm.....	54
3.2 Effect of combined treatment to the survival time & bodyweight of the grafts.....	55
3.3 Pathological analysis	55
3.4 Cytokine expressions in grafts	57
3.5 Examination of cytokines in blood sera.....	58
3.6 The alloreactivity of spleen T cells in each group	58
3.7 Expressions of Tm and Tregs in each group.....	60
3.8 Detection of donor specific antibodies in blood sera	61

3.9 Discussion	63
Chapter IV Combining monoclonal antibodies with 1,25(OH)₂D₃ prolong the survival time in heart transplantation II with primed receptors	66
4.1 Effect of combined treatment to the survival time & bodyweight of the grafts in heart transplantation II with primed receptors	66
4.2 Pathological analysis	67
4.3 Cytokine expressions in grafts	68
4.4 Examination of cytokines in blood sera.....	68
4.5 The alloreactivity of spleen T cells in each group	69
4.6 Expressions of Tm and Tregs in each group.....	70
4.7 Detection of donor specific antibodies in blood sera	70
4.8 Discussion	71
Chapter V Conclusion and prospect	74
5.1 Conclusion	74
5.2 Prospect	75
Reference	77
Appendices	96
I Figure index.....	96
II Table index	97
III Abbreviation.....	98
IV Publication.....	100
Acknowledgement	103

摘 要

目的：供者反应性记忆性 T 细胞（memory T cells, T_m）介导加速性排斥反应，是诱导移植物耐受的主要障碍。本研究利用 1,25(OH)₂D₃ 和封闭性单克隆抗体 anti-CD154/anti-LFA-1 对 T_m 介导的加速性排斥反应进行治疗，比较不同用药组合对移植物的保护作用并探索该方案的作用机制。

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 1,25(OH)₂D₃ 和 anti-CD154/anti-LFA-1 进行治疗，观察移植物生存期的改变，并从移植物和模型鼠整体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 1,25(OH)₂D₃ 和 anti-CD154/anti-LFA-1 进行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，探讨其可能的作用机制。

结果：在过继转移模型中，(1)预致敏小鼠脾脏 T 细胞中含有大量表型为 CD44^{high}CD62L^{low} 的记忆性 T 细胞，其中 CD4⁺ T_m 占 58.56%，CD8⁺ T_m 占 49.04%，未致敏小鼠 CD4⁺ T_m 占 16.49%，CD8⁺ T_m 占 14.19%；(2)1,25(OH)₂D₃ 及 Ab 单独或联合应用进行短期干预实验，结果得到各组平均存活时间分别为 HTx control 组 6.5d，Ab 组 23.5d，1,25(OH)₂D₃ 组 15.5d，Ab+1,25(OH)₂D₃ 联合用药组 80d。术后各组之间体重无明显差异；(3)各组治疗后第 5 天和第 20 天处死动物，对心脏移植物进行了病理学检测：各组之间相比较，对照组发生了严重的淋巴细胞浸润和组织结构的破坏，1,25(OH)₂D₃ 组和 Ab 组显示了中等程度的淋巴细胞浸润和组织结构的破坏，而联合组淋巴细胞浸润和组织破坏的程度最轻；(4)在心脏移植后第 5 天和第 20 天，收集各组移植物和血清，对各组移植物和血清中与排斥相关的细胞因子表达水平进行检测。从统计分析当中可以看出 1,25(OH)₂D₃ 和联合组心脏移植物和血清中的 IL-2、IFN- γ 和 IL-10 的相对表达水平都明显下调。而 TGF- β 表达水平升高，Foxp3 基因的表达水平升高，说明 1,25(OH)₂D₃ 和联合组都能上调移植物中 Tregs 的表达水平，而联合组效果最佳；(5)过继转移移植后

应用 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 单独及联合 Ab 治疗, 通过流式细胞术检测各组脾脏中记忆性 T 细胞及调节性 T 细胞 (Tregs) 表达水平; 通过 MLR 检测各组脾脏 T 细胞同种异体反应能力。我们发现 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 单独及联合 Ab 治疗均可明显减弱脾脏记忆性 $\text{CD}4^+$ 和 $\text{CD}8^+$ T 细胞的比例和同种异体反应能力。停药后移植物能长期存活, 可能由于诱导产生大量 Tregs 有关。在预致敏小鼠二次移植模型中, (6) 各组平均生存期为 HTx allo-primed ctrl 组 3d, Ab 组 5.5d, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 组 7d, 联合组 19d; 组织学检测可以观察到, 与对照组比较, 联合用药方案明显阻止了淋巴细胞对移植物的浸润; (7) 移植物中相关基因相对表达量的检测表明: 联合用药方案可显著降低移植物中排斥相关基因 IL-2 和 IFN- γ 的表达量, 上调 TGF- β 的相对表达量而下调 IL-10 的相对表达量。联合用药组治疗后, 二级淋巴器官脾脏中 $\text{CD}4^+$ Tm 和 $\text{CD}8^+$ Tm 细胞比例均出现不同程度地减少, 同时其活化增殖、免疫辅助的功能也被抑制。移植后 5 天时, 联合用药组表现为诱导 Foxp3 基因的高表达和脾脏中 Tregs 比例的升高; (8) 虽然联合用药组明显减少血清中同种异型抗体表达水平, 但是一旦停药, 移植物仍被迅速排斥。

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存活, 其机制可能是对 Th1 的抑制作用, 而联合用药方案更能诱导 Th1 向 Th2 型细胞转换。联合用药方案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 TGF- β 分泌性 Th3 细胞, 增加调节性 T 细胞的比例; 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, 但并不能有效诱导移植物长期存活, 推测记忆性 B 细胞可能是诱导二次移植免疫耐受的重要障碍, 此问题有待进一步研究。

关键词: 记忆性 T 细胞; 心脏移植; $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$; 单克隆抗体

Abstract

Aims: Donor-reactive memory T cells mediated accelerated rejection is known as a barrier to the survival of transplanted organs. In this study, we investigated the combination of 1,25(OH)₂D₃ and monoclonal antibodies anti-CD154/anti-LFA-1 to induce long-lived heart allograft acceptance in memory T cells-based adoptive mice model. The protective effects on grafts by different treatments were evaluated and the effective combination treatment and its action mechanism was explored.

Methods: Firstly, primed mice were made by skin transplantation, in which alloreactive memory T cells were adoptively transferred to naïve mice. With the later to be receptor, allogeneic heart transplantation model was established, treating by combination of 1,25(OH)₂D₃ and monoclonal antibodies anti-CD154/anti-LFA-1, observing the grafts survival, and evaluating the possible mechanism from grafts and the model mice overall. Secondly, establishing the retransplantation model with skin transplanted primed mice, which were used as receptor, treating as the same as in the first part and observing the grafts survival. The possible mechanism was inferred with evaluating the receptors' samples of spleens, blood sera and the grafts.

Results: In the first model, (1) There were numerous memory T cells (phenotype as CD44^{high}CD62L^{low}), in which 58.56% were CD4⁺ Tm and 49.04% were CD8⁺ Tm, while 16.49% CD4⁺ Tm and 14.19% CD8⁺ Tm in the non-primed mice; (2) In short-time treated trials, the median survival time was 6.5d (Group HTx control), 23.5d (Group Ab), 15.5d [Group 1,25(OH)₂D₃] and 80d [Group Ab+1,25(OH)₂D₃] respectively; and no obvious difference was among the weight of each group; (3) Pathological examination was taken with the grafts of 5 days and 20 days after heart transplantation. Compared among the groups, most serious lymphocytic infiltration was in the control group and so was the tissue structure, the lymphocytic infiltration and the damage of tissue structure was intermediate in Group Ab and Group 1,25(OH)₂D₃, the lymphocytic infiltration and the damage of tissue structure was

lightest in Group Ab+1,25(OH)₂D₃; (4) Grafts and blood sera were collected on Day 5 and Day 20 after transplantation, and were detected through the cytokine expression, which related with immunological rejection. In the statistical analysis, we found that the levels of IL-2, IFN- γ and IL-10 were obviously down-regulated in Group 1,25(OH)₂D₃ and Ab+1,25(OH)₂D₃, while the gene expression levels of TGF- β and Foxp3 were up-regulated. It's suggested that both the treatments of Group 1,25(OH)₂D₃ and Ab+1,25(OH)₂D₃ could increase the expression of Tregs in grafts, and the treatment of Ab+1,25(OH)₂D₃ was the best; (5) The expressions of Tm and Tregs were detected by Flow Cytometry Method after transplantation with adoptive transferring in Group 1,25(OH)₂D₃ and Ab+1,25(OH)₂D₃. The alloreactivity was tested by MLR. We found that the alloreactivity and the proportion of memory CD4⁺ and CD8⁺ T cells were obviously decreased with treatment of Group 1,25(OH)₂D₃ and Ab+1,25(OH)₂D₃. The grafts could survival for a long time off the drugs, which was related with inducing numerous Tregs. In the second model of heart transplantation II with primed receptor, (6) in each group, the median survival time was 3d (Group HTx all-primed control), 5.5d (Group Ab), 7d [Group 1,25(OH)₂D₃] and 19d [Group Ab+1,25(OH)₂D₃] respectively; In the tissue examination, the treatment of Ab+1,25(OH)₂D₃ obviously prevented the lymphocyte infiltration of graft; (7) It was suggested by the examination of related gene expression in grafts that the gene expressions of IL-2 and IFN- γ , related with immunological rejection, were significantly reduced in the treatment of Ab+1,25(OH)₂D₃, and in this recipe, the relative transcript level of TGF- β was up-regulated but the IL-10 was down-regulated. After this treatment, the proportions of CD4⁺ Tm and CD8⁺ Tm in spleen were decreased respectively, meanwhile, so depressed were their effect of inducing proliferation and immune supplementary. On the fifth day after transplantation, Group Ab+1,25(OH)₂D₃ had characterized by inducing high gene expression of Foxp3 and the proportion of Tregs was up in spleen; (8) The grafts would be rejected immediately off drugs, although the level of alloantibodies was significantly

decreased in blood sera in Group Ab+1,25(OH)₂D₃.

Conclusion: In the transplantation model of adoptive transferred alloreactive T cells, the grafts would have a long survival time by combining costimulation blockade. The possible mechanisms underlying may be the suppression of Th1, and the combined recipe treatment could induce Th1 transdifferentiated to Th2. The treatment of Ab+1,25(OH)₂D₃ not only could significantly decrease the immune reaction of grafts and receptors, but also induce numerous Th3 phenotype which secreted TGF-β, and increased the proportion of Tregs. However, in heart transplantation model II with primed receptors, the graft couldn't be induced to have a long time survival, although the survival time would be significantly prolonged by suppressing effective and memory T cells. Maybe the memory B cells would be the important barrier for the secondary transplantation immune tolerance.

Keywords: memory T cells; heart transplantation; 1,25(OH)₂D₃; monoclonal antibodies

第一章 前言

在古代中国神话和圣经的文献中有多处提到了心脏移植，公元前 300 年，我国的《列子·汤问篇》就记载了扁鹊的心脏移植。直到 20 世纪初，Carrel 证明心脏能够被移植，并且在新的宿主体内恢复功能，但这些手术起初都是异位移植。随着 20 世纪 50 年代心脏外科技术的发展，人们开始对原位心脏移植进行尝试。近代医学史上，第一例原位的人类心脏移植始于 1967 年，由南非的 Barnard 完成。但直到上世纪 80 年代初，随着细胞免疫学等相关学科的发展，心脏移植才被接受为终末期心脏病的治疗方法。正是免疫抑制剂治疗和移植物处置的进展才使心脏移植真正成为可能。

在移植免疫领域中，如何有效地建立移植免疫耐受、消除免疫排斥一直以来都是研究热点。随着免疫学的发展，对于移植排斥的免疫学基础越来越了解，研究发现记忆性 T 细胞比初始 T 细胞对移植物具有更强烈的破坏作用，而且应用传统免疫抑制剂或单克隆抗体治疗效果较差。因此寻找新的治疗方案或联合其它药物针对记忆性 T 细胞所引发的移植排斥进行有效治疗，是研究的首选思路。通过大量文献筛选，本文选用 1, 25(OH)₂D₃ 联合单克隆抗体作为对记忆性异位心脏移植术后药物治疗的方案，并进行机制探讨。以下内容将针对 T 细胞引起移植排斥的作用机制，单克隆抗体、1,25(OH)₂D₃ 在移植免疫方面的应用进行文献回顾和进展综述，并据此阐明本论文的立题依据、研究目的和研究思路。

1.1 T 细胞与心脏移植

1.1.1 T 细胞亚群和功能

成熟的 T 细胞经血流分布至外周免疫器官的胸腺依赖区定居，并可经淋巴管、外周血和组织液等进行再循环，发挥细胞免疫及免疫调节等功能。T 细胞的再循环有利于广泛接触进入体内的抗原物质，加强免疫应答，较长期保持免疫记忆。T 细胞是相当复杂的不均一体、又不断在体内更新、在同一时间可以存在不同发育阶段或功能的亚群，其分类原则和命名比较混乱，尚未统一。根据表达 T 细胞受体 (TCR) 的类型，T 细胞可分为 $\alpha\beta^+$ 、 $\gamma\delta^+$ T 细胞；根据是否表达 CD4

或 CD8 分子, T 细胞可分为 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞; 根据所处的活化阶段, T 细胞可分为初始 (naïve)、效应 (effector) 和记忆性 (memory) T 细胞。少数 T 细胞的细胞膜上有许多不同的标志, 主要是表面抗原和表面受体。这些表面标志都是结合在细胞膜上的巨蛋白分子。

下面按照功能和表面标志对 T 细胞亚群进行介绍:

(1) 细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T cell):

细胞毒性 T 细胞 (Tc) 可强烈破坏受感染的细胞和肿瘤细胞, 也参与移植排斥。这些细胞的功能就像一个“杀手”或细胞毒素, 它们可通过识别机体几乎所有细胞表面的 MHC I 类分子提呈的抗原来识别靶抗原, 从而对目标细胞进行杀灭。细胞毒 T 细胞的主要表面标志是 CD8, 也被称为 CD8⁺ T 细胞。

(2) 辅助性 T 细胞 (helper T cell):

辅助性 T 细胞 (Th) 在免疫反应中具有协助体液免疫和细胞免疫的功能。Th 细胞又被称为 CD4⁺ T 细胞, 因为其在表面表达 CD4 分子。目前研究发现 Th 细胞可分为 Th1/Th2/Th3/Th17 四个主要类别, 其中 Th3 又被称为调节性 T 细胞, 将在下文中单独介绍。Th 细胞可被 APC 上 MHC II 类分子提呈的抗原所激活, 激活后可快速分裂并分泌细胞因子参与协助免疫应答。对于 Th 的细胞亚群, 近年来的研究也有了很新的发现^[1] (见表 1.1)。

(3) 调节性 T 细胞 (regulatory T cell):

调节性 T 细胞 (Tregs) 是一类发现较晚、可以高表达 CD25 分子和转录因子 Foxp3 的 T 细胞, 该类 T 细胞负责调节机体免疫反应及自身免疫耐受, 通常起着维持自身耐受和避免免疫反应过度损伤机体的重要作用。该类细胞与自身免疫性疾病的发生关系密切, 其异常表达可导致自身免疫性疾病。研究表明, 这种具有免疫调节功能的 T 细胞多为 CD4⁺ T 细胞。调节性 T 细胞有很多种, 可分为自然调节性 T 细胞 (nTregs), 主要为 CD4⁺CD25⁺ Treg, 还有诱导产生的适应性调节性 T 细胞 (iTregs), 如 Th3、Tr1, 另外尚有 CD8⁺ Treg、NKT 细胞等。

CD4⁺CD25⁺ Treg 约占外周血及脾脏 CD4⁺ T 细胞的 5%~10%, CD4⁺CD25⁺ Treg 除表达 CD4 分子和 CD25 分子外, 其特征标志为其高表达转录因子 Foxp3。Foxp3 被认为是小鼠 Treg 的标志, 对于 Tregs 的发育、维持和功能起到重要作用

[2, 3]。CD127 也可作为该群细胞的一个特异性标志, 且 Foxp3 高表达和 CD127 低表达之间具有很好的相关性, 即高表达 Foxp3 的细胞群为 CD127⁻CD4⁺CD25⁺Treg^[4]。Treg 分泌 TGF- β 和 IL-10, 这两种细胞因子与其免疫调节功能的发挥相关。

表 1.1 辅助性 T 细胞亚群功能特点

Table. 1.1 Characteristics of helper T cell subsets

亚群	转录因子	分泌细胞因子	趋化因子受体	生物学功能
Th1	T-bet	IFN- γ IL-2	CXCR3 CCR5	在抵御胞内病原微生物感染中发挥重要作用; 分泌 IFN- γ 、淋巴毒素 α 、IL-2, 通过促进巨噬细胞活化介导迟发型超敏反应和杀伤胞内菌; 产生 IL-2, 对记忆性 CD4 ⁺ T 细胞形成发挥重要作用。
Th2	GATA3	IL-4 IL-13	CCR3 CCR4 CCR8 CRTh2	在抵御胞外留存的蠕虫、线虫等感染中发挥重要作用; 是肺黏膜免疫系统的重要组成部分; Th2 功能异常参与哮喘等 I 型超敏反应发生。
Th17	ROR γ t	IL-17A IL-17F IL-21 IL-22	CCR6 CCR4	最早参与抗感染免疫的效应性 T 细胞; 参与某些自身免疫病、移植排斥反应等免疫病理过程的发生、发展。
Tfh	BCL-6	IL-21 IL-4 IFN-g	CXCR5	辅助 B 细胞发生抗原受体重新编辑、抗体亲和力成熟、抗体类别转换和记忆性 B 细胞产生; 部分 Tfh 细胞可分泌 IL-4, 促进 IgM 转换为 IgG1; 部分 Tfh 细胞可分泌 IFN-g, 从而促进 IgM 转换为 IgG2a。
Th9	尚未被确定	IL-9 IL-10	尚未被确定	无免疫抑制效应; 可介导某些炎症性疾病的发生、发展。
Th22	尚未被确定	IL-22	CCR6 CCR4 CCR10	参与某些慢性炎症性疾病的发生、发展。

(4) 记忆性 T 细胞 (memory T cell):

记忆性 T 细胞 (T_m) 主要在再次免疫应答中起重要作用。新成熟的 T 细胞

从胸腺迁移至外周血，形成初始 T 细胞，其保留低度自身反应性，以利于自身存活并增强 TCR 对外来抗原的敏感性。Tm 是一群 TCR 结构相对均一并具有识别抗原特异性的 T 细胞群体。Tm 参与增强的再次免疫应答，表达 CD45RO 分子，关于 Tm 本文将在后面的文献回顾中再详细论述。

1.1.2 移植排斥反应的类型和特点

器官移植根据供受者基因背景的不同可以分为同基因移植[包括自体 and 异体同基因移植（同卵双生间的移植）]、同种异基因移植和异种移植。排斥是移植成功的主要障碍。而移植排斥反应主要发生在后两种情况，表现为受者免疫系统攻击移植器官或组织，其本质是机体通过自身免疫系统识别并清除非己的免疫反应。移植免疫反应主要是由 CD8⁺ T 细胞和炎症性 CD4⁺ T 细胞介导的。

供受者双方基因背景不同是移植排斥的主要原因。供受者基因相合程度不同所致组织抗原的差异及不同抗原免疫原性的不同，使受者对移植物排斥时间和强烈程度也不一样，当供者和受者的主要组织相容性复合体（MHC）抗原不相配时，免疫排斥反应的主要靶抗原为高度多态性 MHC 分子；而当 MHC 相配时，免疫排斥反应是由结合在 MHC 分子上的非己的次要组织相容性抗原引起。动物实验和临床移植研究，根据移植物病理变化、发生的时间和强度等，将移植排斥反应分为超急性排斥、加速性排斥、急性排斥和慢性排斥反应四大类。

1.1.2.1 超急性排斥

超急性排斥，又称为抗体介导的排斥反应，是由受者体内预存在的抗供者抗体激发的一种补体依赖性的应答（例如，ABO 血型抗体）^[5]。超急性排斥反应的特征是在宿主血管与移植物血管接通后数分钟至 1~2 天内发生的排斥反应。超急性排斥反应是由于宿主体内预先存在的抗体所致，这些抗体与移植物内皮细胞结合并激活补体，抗体和补体诱导移植物血管内皮细胞发生一系列变化，从而导致血管内栓塞。移植物表现为出血、水肿，血管内血栓形成和急性坏死。超急性排斥常见于未经过免疫抑制疗法的异种器官移植。超急性排斥一旦启动，不可逆转，除了手术切除移植物外，目前没有有效的治疗措施。临床上，最有效的预防方法是通过术前对供受者进行高精度配型以降低该排斥反应的发生。心脏、肾脏、小肠等多种移植器官都可以发生超急性移植排斥。肝脏因为有强大的再生能

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.

廈門大學博碩士論文摘要庫