

学校编码: 10384

分类号 _____ 密级 _____

学号: 24520121153194

UDC _____

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

沙利度胺联合共刺激分子阻断剂延长皮肤
预致敏小鼠心脏移植生存期的研究

Thalidomide combined with co-stimulatory molecules
blockade prolongs survival of cardiac allografts in
alloantigen-primed mice

朱茂述

指导教师姓名: 齐忠权 教授

专业名称: 外科学

论文提交日期: 2015年4月

论文答辩时间: 2015年5月

学位授予日期: 2015年 月

答辩委员会主席: _____

评 阅 人: _____

2015 年 5 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(器官移植与免疫记忆)课题(组)的研究成果,获得(齐忠权教授)课题(组)经费或实验室的资助,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,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

2015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）：

2015 年 月 日

目 录

中文目录	I
英文目录	III
摘 要	V
Abstract	VII
第一章 前 言	1
1.1 器官移植发展史和现状	1
1.1.1 器官移植发展史	1
1.1.2 器官移植的现状	3
1.2 免疫记忆与器官移植	6
1.2.1 记忆 T 细胞的产生、表型及特点	6
1.2.2 移植免疫中记忆 T 细胞的产生及作用	10
1.2.3 预防排斥反应治疗对记忆 T 细胞的作用	12
1.2.4 移植中针对记忆 T 细胞的新策略	14
1.2.5 记忆 B 细胞	16
1.3 沙利度胺的研究进展	17
1.3.1 沙利度胺的历史	17
1.3.2 沙利度胺的作用机制	17
1.3.3 沙利度胺的现代应用	18
1.4 本研究的目的及意义	19
第二章 材料和方法	21
2.1 实验材料	21
2.1.1 实验动物	21
2.1.2 实验耗材	21
2.1.3 实验仪器	22
2.1.4 实验药品	23
2.2 实验方法	23

2.2.1 实验模型	23
2.2.2 动物分组及给药方案	26
2.2.3 组织学与病理学实验方法	26
2.2.4 基因蛋白相关研究方法	29
2.2.5 细胞学研究方法	35
2.2.6 统计学分析方法	38
第三章 沙利度胺联合共刺激阻断剂延长皮肤预致敏小鼠心脏移植植物生存期的研究.....	39
3.1 实验结果与分析.....	39
3.1.1 联合用药对预致敏小鼠心脏移植植物生存期及体重的影响	39
3.1.2 各组移植物的病理学分析及评分	40
3.1.3 移植植物中相关细胞因子表达水平	41
3.1.4 脾脏中记忆 T 细胞和调节 T 细胞的表达水平	43
3.1.5 脾脏中免疫细胞同种异型应答能力的检测	44
3.1.6 血清中相关细胞因子的检测	45
3.1.7 血清中同种异型抗体含量的检测	46
3.2 讨论	47
第四章 结论与展望	51
参考文献	52
附 录	67
致 谢	68

Table of Contents

Chinese contents	I
English contents	III
Chinese Abstract	V
English Abstract	VII
Chapter 1 Introduction	1
1.1 History and current situation of organ transplantation	1
1.1.1 History of organ transplantation	1
1.1.2 Current situation of organ transplantation	3
1.2 Memory immune and organ transplantation	6
1.2.1 Generation, phenotype and Characteristics of memory T cells	6
1.2.2 Develop process and the effect of memory cells in organ transplantation	10
1.2.3 Prevent rejection therapy on memory T cells	12
1.2.4 The new strategy on memory T cells in transplantation	14
1.2.5 Memory B cells	16
1.3 Research progress of thalidomide	17
1.3.1 History of thalidomide	17
1.3.2 Mechanism of thalidomide	17
1.3.3 Modern application of thalidomide	18
1.4 Purpose and significance of this study	19
Chapter 2 Materials and Methods	21
2.1 Materials	21
2.1.1 Experimental animals	21
2.1.2 Experimental consumables	21
2.1.3 Experimental apparatus	22
2.1.4 Experimental reagents	23
2.2 Methods	23

2.2.1 Animal model	23
2.2.2 Experimental group and treatment plan	26
2.2.3 Histology and pathology	26
2.2.4 Experiments related genomics and proteomics	29
2.2.5 Experiments related cytology	35
2.2.6 Experiments related statistical analysis	38
Chapter 3 Thalidomide combined with co-stimulatory molecules blockade prolongs survival of cardiac allografts in alloantigen-primed mice	39
3.1 Results and analysis	39
3.1.1 The graft MST and body weight in alloantigen-primed mice	39
3.1.2 Heart graft histopathology detection and rating result	40
3.1.3 The level of relative key genes expression within the allografts	41
3.1.4 Proportion changes of memory and regulatory T cells in spleens.....	43
3.1.5 Detection the spleen T cells' response abilites	44
3.1.6 Detection level of regulatory cytokines in serum	45
3.1.7 Detection level of donor specific antibodies in serum	46
3.2 Discussion	47
Chapter 4 Conclusion and Outlook	51
References	52
Appendices	67
Acknowledgements	68

摘要

目的：体内预存的各种记忆细胞是器官移植中的重要障碍。记忆细胞对侵入的病原体产生强烈的免疫反应，但同时会导致移植物发生排斥。研究发现，沙利度胺在初次器官移植中具有抑制免疫排斥反应的作用，但其作用机制仍不明确。沙利度胺在器官移植中的潜在作用，很有可能使其成为作用于新靶点、高效低毒的免疫抑制剂。这里，我们拟研究沙利度胺联合共刺激分子阻断剂对皮肤预致敏小鼠心脏移植物生存期的作用，并探讨其在免疫记忆中的作用机制。

方法：首先通过同种异体皮肤移植得到预致敏小鼠，然后随机将皮肤预致敏小鼠分成4组，每组6只。对照组（control组，Ctrl）给予同型抗体，共刺激分子阻断剂组（Ab组）在心脏移植第0、2、4、6天腹腔注射0.25mg anti-CD154 mAb + 0.1mg anti-LFA-1 mAb (ip.)，沙利度胺组（Thalidomide, TD组）从心脏移植第0天至第10天经食管灌胃沙利度胺（100mg/kg/d）(ig.)，联合用药组（TD+Ab组）联合沙利度胺组和共刺激分子阻断剂组方案。移植术后第4天，采集心脏移植物、受体脾脏及血清，通过记录生存期、受体鼠体重、组织学分析、qRT-PCR、ELISA、细胞学研究方法和血清同种异型抗体水平的检测分析，来全面评价此实验中TD的协同作用。

结果：我们观察到与对照组相比，同种异体心脏移植物在单独给药Ab组和TD组的生存期延长，（ 6 ± 0.9 ； 6 ± 1.1 VS 3.5 ± 0.5 天），而联合给药组心脏移植物生存期的显著延长，（ 13.5 ± 4.9 VS 3.5 ± 0.5 天； $P < 0.01$ ），各给药方案对皮肤预致敏小鼠均无明显毒副作用。分析结果，与对照组相比，给药组的结果显示：

- (i) 不同程度的抑制心脏移植物的排斥反应；
- (ii) 移植物内 TNF- α 、IFN- γ 和 IL-4 表达减少，IL-2、IL-10 和 Foxp3 的表达增加；移植物内细胞毒性 T 淋巴细胞的细胞因子：FasL、颗粒酶 B、穿孔素显著降低，与此同时，血清中 IFN- γ 表达降低；
- (iii) 在受体鼠的脾脏中，显著降低 CD8⁺记忆 T 细胞的比例，而提高了调节 T 细胞（Treg 细胞）的表达；
- (iv) 在混合淋巴细胞反应（MLR）中受体脾脏 T 细胞的增殖均被显著抑制；
- (v) 血清同种异型抗体的表达水平也显著降低。

这些变化中，联合给药组显示出的变化最显著，证明在皮肤预致敏模型中，沙利度胺与共刺激分子阻断剂联合施用，具有潜在协同作用。

结论：沙利度胺与共刺激分子阻断剂联用可显著延长皮肤预致敏小鼠心脏移植物的生存期，在移植物中，减轻炎性细胞浸润，明显降低炎性细胞因子 TNF- α 、IFN- γ 和 IL-4 及细胞毒性细胞因子 FasL、穿孔素和颗粒酶 B 的水平，同时上调 IL-10 和 Foxp3；显著降低外周血清中 IFN- γ 的水平；明显降低脾脏 CD8⁺记忆 T 细胞的比例、提高 Treg 细胞的表达并降低脾 T 细胞的同种异体反应强度；显著降低血清中同种异型抗体表达水平。通过该实验我们推测，沙利度胺的作用机制可能是抑制了 Th1 和 Th2 型细胞及 T 细胞的活性，同时提高了调节性 T 细胞的活性，从而延长了移植物的生存期。沙利度胺对免疫记忆的作用机制有待进一步的探讨。

关键词：沙利度胺；记忆 T 细胞；预致敏小鼠；心脏移植

Abstract

Background: Before organ transplantation, various memory cell populations existing in transplantation are known to be key barriers. They may fight against the effects of immunosuppressive therapies which were used to prolong graft survival, although memory cells usually could express robust immune responses when meeting invading pathogens. Therefore, the development of new targets, efficiency and low toxicity immunosuppressant become the focus of researchers. Thalidomide (TD) is the prototype of the thalidomide class of drugs, which was found to have immunomodulatory and anti-inflammatory effects in previous studies. Although TD has many effects on the prevention of immune rejection in organ transplantation, but, its mechanism of action remains unclear. In our study, we investigated the potential effect of TD on cardiac allograft protection in alloantigen-primed mice.

Materials and methods: B6 mice were transplanted full-thickness BALB/c trunk skin tissues that were circular pieces and diameter ≥ 1.2 cm. Four weeks after transplantation, B6 mice were defined as alloantigen-primed mice. We randomly divided Alloantigen-primed mice into 4 groups and 6 animals for each group. The control group was given isotype antibodies; the Ab group received 0.25 mg anti-CD154 mAb+0.1 mg anti-LFA-1 mAb (ip.) on the day of transplantation and 3 more times every alternate day; the TD group received thalidomide (100 mg/kg/day) (ig.) on days 0–10 post-transplantation and the combined treatment group received a combined TD and Ab therapy. Four days after transplantation, cardiac allografts, splenic T cells and serum were harvested for analysis.

Results: Compared with the control group, the survival time of the allografts prolonged among the group Ab and TD group (6 ± 0.9 ; 6 ± 1.1 vs 3.5 ± 0.5 days). Furthermore, Compared with the control group, the survival time of allografts in the combined treatment group prolonged significantly (13.5 ± 4.9 vs 3.5 ± 0.5 days; $P < 0.05$) with no obvious toxic side effects in alloantigen-primed mice. Our results shown that compared with the control group, the treatment groups showed:

- (i) allograft rejection was alleviated in different levels;
- (ii) TNF- α , IFN- γ and IL-4 expression levels were reduced, while IL-2, IL-10 and Foxp3 expression levels were increased within the grafts; the Cytokines of cytotoxic T lymphocytes (CTL): FasL, Granzyme B, Perforin were significant reduced within the grafts; meanwhile, IFN- γ expression level was also reduced in peripheral blood;
- (iii) the proportion of CD8⁺ memory T cells was significantly reduced while the expression of regulatory T cells (Tregs) was enhanced in the spleen of the recipients;
- (iv) the proliferation of T cells were inhibited significantly in a mixed lymphocyte reaction (MLR);
- (v) the levels of alloantibodies were also decreased in recipients' sera.

Among all these changes, the combined treatment group showed the most significant changes.

Conclusions: In vivo administration of TD exerted beneficial effects when combined with anti-CD154 mAb and anti-LFA-1 mAb in alloantigen-primed mice to prolong the survival time of heart grafts, although it was unable to achieve tolerance. Our findings focus on the synergistic effects of TD combined with co-stimulatory blocking antibodies. The combined treatment group works by reducing the expression TNF- α and IFN- γ of Th1 cytokines, reducing the expression IL-4 of Th2 cytokines, inducing IL-10 of Tr1 cytokine and Tregs, meanwhile Inhibited the cytotoxic cytokines: FasL, Granzyme B and perforin within the graft; and also reduced IFN- γ in serum; inhibited memory T cells, meanwhile, enhanced the expression of Tregs in the spleen; inhibited the proliferation of T cells in the spleen and decreased levels of alloantibodies in recipients' sera. All these change extended the graft survival time. we guess that there was more potential utility of TD had not discovered what deserves further exploration in the organ transplantation field.

Keywords: Thalidomide; Memory T cells; Alloantigen-primed mice; Cardiac transplantation

第一章 前言

移植术是指将某一个体的有活力的细胞、组织、器官即移植物用手术或其他方法移植到自体或另一个体（异体）的体表或体内某一部位。根据供者和受者遗传基因的差异程度，可将移植术分为四大类：①自体移植：是指取自用于移植的细胞、组织、或器官在自体内植入，即供受者为同一个体。②同质移植：又称同基因移植或同系移植，供者与受者虽非同一个体，但二者遗传基因完全相同。③同种移植：供、受者为同一种属但遗传基因不同的个体之间的移植，如人与人、狗与狗之间的移植，因此称同种移植。④异种移植：不同种属之间的移植，如猪与人之间的移植。

器官移植是二十世纪医学领域最重要的成就之一，目前，移植术被认为是在器官功能衰竭终末阶段治疗中最为有效的措施，被誉为“21 世纪医学之巅”。由于移植免疫学的进展及新型免疫抑制剂的不断问世，近年来器官移植获得了长足进步，给人类医疗领域带来了革命性的进展，通过器官移植已有越来越多的人重新获得了健康。

1.1 器官移植发展史和现状

1.1.1 器官移植发展史

1.1.1.1 远古传说

早在春秋战国时期郑人列御寇所作《列子·汤问》^[1]中就有记载扁鹊为两人互换心脏得以治愈两人原有的心病的故事，国际器官移植学界也一致公认扁鹊为器官移植的鼻祖，且在西方的学术专著中多有提及^[2]。

1.1.1.2 20 世纪初起步阶段

20 世纪初期，1902 年奥地利维也纳的 Ullmann 首次报道动物肾移植实验成功，将狗的肾脏移植到自体的颈部在技术上是可行的，同年还施行了狗肾移植给山羊的异种移植实验^[3]。Ullmann, Papin (1906) 和 Unger (1910) ^[4]也都尝试将动物肾脏移植给人的临床异种移植，此外，1905 年法国 Princeteau 将兔肾薄片组

织移植给尿毒症的病人，可想而知均以失败告终^[5]。

1902年法国医生 Alexi Carrel 创建了现代血管缝合技术^[6-7]，且血管缝合的基本技术一直沿用到今天。在 1902~1910 年间，特别是 Carrel 1904 年到了芝加哥与 Guthrie 合作等开展了一系列实验性的动物移植手术，移植的组织 and 器官包括，血管、心脏、肾脏、脾脏、小肠、卵巢、睾丸、甲状腺、甲状旁腺、下肢移植等^[8-12]。1905 年媒体报道了奥地利眼科医生 Edward Konrad Zirm 成功完成首例角膜移植。1908 年德国 Erik Lexer 报道了首例尸体膝关节移植^[13]。1920 年俄裔法国人 Voronoff 将猴的睾丸移植给人，曾经掀起睾丸移植的一个高潮。1914 年，James B. Murphy 和 Peyton Rous 发现宿主体内对于移植的肿瘤有消退的作用^[14]。1923 年，美国 Carl Williamson 详细描述了自体肾移植和同种肾移植在治疗方面的显著差别，首次公布了一张移植肾被损害的肾组织的图片，首先使用了排斥反应 (rejection) 这个名词^[15]。1924 年 Holmon 观察到了皮肤移植过程中的免疫排斥反应现象。他发现，当把来自某个人的皮肤片第二次移植给同一个烧伤病人时，移植的皮肤比首次遭到排斥更快^[16]。Medawa 通过一系列的经典实验证实排斥反应的机制是供者抗原激活受者免疫系统而产生的活性反应，详细描述了免疫排斥反应，发现免疫排斥反应的基本机制，提出了移植免疫学的概念，由此建立了移植免疫学的基础和分支，诠释了异体之间移植失败的主要原因^[17]。20 世纪 40 年代中期，Owen 发现异卵孪生牛因共用一个胎盘和同一个血液循环系统，而成为先天性血细胞嵌合体，因此对相互的抗原不发生免疫反应^[18]。随后澳大利亚的 Sir Frank MacFarlane Burnet 在 Owen 发现的基础上提出免疫反应在胚胎发育晚期形成，在这个特定时期内所接触的抗原均标记为是自体抗原而被耐受。任何其他没有自体标记的抗原，都会认为是异己抗原而激活免疫反应，形成著名的自限性识别理论，在随后的抗体形成的克隆选择理论中得到进一步阐述^[19]。此后 Medawar 最重要的是在他指导下与 Billingham 和 Brent 合作通过胚胎或新生小鼠接受同种血细胞注射，成年后行同种皮肤移植，移植物不再被排斥，肯定了 Burnet 理论的正确性，经该经典实验发现获得性免疫耐受现象^[20]。

1.1.1.3 临床取得初步成功阶段

1954年12月美国波士顿的 Peter Bent Brigham 医院 Joseph E.Murray 和 John P.Merrill 为一对同卵孪生兄弟之间进行肾移植,在整整准备了两年后,终于获得了有史以来首次临床肾移植的成功^[21, 22]。

Main 和 Prehn 等^[23]1955年报道对放射线照射抑制受者免疫系统动物实验研究。使用致死量或亚致死量的 X 线全身照射可使小鼠或兔延长皮肤移植物的存活,并可临床用于骨髓移植^[24]。1959年法国 Hamburger^[25]、1960年 Murray^[26] 和 Merrill^[27]相继报道使用亚致死剂量的放射线照射获得异卵孪生间肾移植成功。随后行肾移植用全身放射免疫抑制措施分别完成了一系列人的同种肾移植并取得成功^[27~30],法国 Küss [30]分别也报道了非孪生和无血缘关系的同种肾移植。随后使用胸导管引流(thoracic duct drainage, TDD)剔除淋巴细胞^[31, 32], TDD 取代了全身淋巴照射,但由于其效果以及 TDD 的副作用,未广泛使用。

1.1.2 器官移植的现状

1.1.2.1 进入现代免疫抑制剂阶段

美国 Gertrude B. Elion 和 George H.Hitchings 研制出抑制细胞增殖的药物 6-巯基嘌呤(6-Mercaptopurine, 6-MP),1959年 Schwartz 和 Dameshek 首先报道 6-MP 用于移植研究,使用后可以抑制免疫反应,皮肤移植物的存活时间可以得到延长^[33, 34]。1960年英国伦敦 Sir Roy Calne 等将 6-MP 用于同种狗肾移植,证明具有延长肾的存活作用^[35]。Calne1961年报道狗同种肾移植后服用 6-MP 大多数肾移植可以存活数周^[36],后对 6-MP 进一步研究,切除双肾的狗接受同种肾移植,术后都能存活几个月,甚至几年,未见明显副作用,首次取得同种移植成功的突破性进展^[37]。Elion 和 Hitchings 随后研制的 6-MP 的咪唑衍生物 BW-322 也具有同样作用,且治疗效果更好,后来命名为硫唑嘌呤(azathioprine, Aza, Imuran),1961年3月, Murray 和 Merrill 通过同种临床肾移植术后试用后,在非亲属成人肾移植术后第1次使用 Aza,移植肾有功能存活超过一个月,但死于药物毒副作用,因为当初是按照实验狗使用的剂量服用的。第2例即使剂量减半,还是死于药物毒副作用,但发现该药能够逆转排斥反应^[38]。1962年使用 Aza 的第3例非亲属尸体同种肾移植,移植肾有功能存活17个月,首次尸体肾存活超

过一年。成为第 1 例使用免疫抑制剂尸体肾移植获得成功的病例，开启了现代器官移植的新纪元，成为一个新的里程碑^[39, 40]。1963 年 Willard Goodwin 紧接着把皮质激素与 Aza 联合应用，并认为皮质类固醇激素与 Aza 合用效果更佳，该方案在随后很长一段时期内作为免疫抑制药物的常规治疗^[41]。

1951 年 Sir Michael Woodruff 首次发表了大鼠抗淋巴血清 (ALS)^[42]，到 20 世纪 60 年代发现 ALS 可以延长大鼠同种皮肤移植存活时间，以及使用抗狗的胸腺淋巴细胞的 ALS 可以延长狗同种肾移植存活时间^[43]，表明是一种很有希望的免疫抑制剂。胸腺导管引流 (TDD) 剔除淋巴细胞^[44, 45]取代了全身淋巴照射，但由于 TDD 的副作用，根据 TDD 的理论基础，研制和应用淋巴细胞血清 (antilymphotyctic serum, ALS) 逐渐取代了 TDD^[46, 47]。与此同时，除了不断研制新型免疫抑制剂，而且对造成免疫排斥反应的遗传学差异进行了深入研究。1966 年 Terasaki 等开始用组织配型选择供受者，认识到交叉配型的差异对于移植后排斥反应的发生具有重要的作用^[48]。

器官保存液的不断改进也是推动器官移植发展的一个基本保障。1967 年 Belzer 最初用持续灌注法保存肾脏 3 天^[49]。随后相继研制了 Collins 液^[50]、改良 Collins 液、Euro-Collins 液^[51]及 Sacks II 液等^[52]。尤其是 1988 年 Belzer 等^[53]在美国 Wisconsin 大学研制出新型的器官保存液，名为 UW 液 (University of Wisconsin solution)，应用 UW 液首次实现了保存肝达 30 小时以上，保存肾脏 72 小时，保存胰腺 72 小时。

1.1.2.2 稳步而迅速发展阶段

1976 年瑞士 Dreyfuss 从真菌发现环孢素^[54]。Ruegger^[55]和 Petche^[56]证明了其生化特点。Borel 使用小鼠、大鼠和豚鼠同种皮肤移植证明环孢素具有强大的免疫抑制作用，而且没有环磷酸胺和硫唑嘌呤的骨髓抑制作用等毒副作用^[57~59]。随后，在 1977~1979 年 Calne 和 Kostakis 在各种动物的各种器官移植的动物移植模型中使用对预防排斥反应有满意效果^[60~64]。在 1978~1979 年间 Canle 在肾移植、胰腺移植和肝移植术后使用 CsA 取得满意效果^[63, 65]。20 世纪 80 年代初，临床开展了环孢素 A 的各种器官移植应用研究，环孢素 A 成为与皮质类固醇和硫唑嘌呤三联用药的常规免疫抑制剂。

到 1987 年日本 Kino 等^[66]在 *Streptomyces* 真菌中提取了 FK506 在体外实验中证明具有免疫抑制作用。随后, Starzl 领导的团队对 FK506, 在各种器官移植各种动物模型中也证实了其强大的免疫抑制作用^[67~72]。在动物实验的基础上, 首先在临床肝移植^[73], 随后在心脏移植^[74]、肾移植^[75]和其他器官移植证明均具有预防排斥反应的作用。

进入 20 世纪 90 年代, 多种抗增殖药不断研制出来。西罗莫司、吗替麦考酚酯等新型免疫抑制剂被开发和应用。1975 年 Köhler 和 Milstein 用淋巴细胞杂交瘤技术研发可以直接针对免疫反应靶细胞的单克隆抗体^[76]。1980 年抗 CD3 单克隆抗体 (OKT3) 开始用于临床器官移植^[77], 并证明能够有效的治疗急性排斥反应^[78, 79], 进一步证明还能治疗耐激素的排斥反应^[79], 以及在术后早期预防排斥反应的诱导治疗^[80]。

进入 21 世纪各种新型单克隆抗体不断涌现如抗 CD25 单克隆抗体 (巴利昔单抗) 和 (达利珠单抗); 人源化抗 CD52 单克隆抗体; 利妥昔单抗和共刺激分子阻断剂 Belatacept 等, 使预防和治疗排斥反应有了更多的选择。

全球迄今已有 130 万余人接受了各种器官移植。到 2009 年底全球统计: 肾移植 84.3 万余例次; 肝移植 19.4 万余例次; 心移植 8.7 万余例次; 胰肾联合移植 2.4 万余例次; 单纯胰腺移植 8 千余例次; 肺移植 2.8 万余例次; 心肺联合移植 3644 例; 小肠移植 937 例; 骨髓和造血干细胞移植 20 万余例次, 其他还有各种器官的联合移植累计 3487 例。

Degree papers are in the “[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)”.

Fulltexts 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.