

骨髓细胞输注诱导的免疫耐受★

叶明佶, 谢续标, 彭龙开

Immune tolerance induced by bone marrow cell infusion

Ye Ming-ji, Xie Xu-biao, Peng Long-kai

Abstract

OBJECTIVE: To summarize the study of bone marrow cell infusion-induced immune tolerance.

METHODS: The Pubmed database was researched using the computer for articles published from January 2000 to December 2008 using the key words of "bone marrow cells, transplantation immune tolerance" in English. Simultaneously, Chinese Biomedical Literature Database and China Journal Full-text Database were retrieved for articles published from January 2000 to December 2008 using the key words of "bone marrow cells, immune tolerance" in Chinese. Besides, *Organ Transplantation, Transplantation Immune Tolerance* and Conference Proceedings of English and Chinese were retrieved by hand. Inclusion criteria: relevant mechanism of immune tolerance; scheme of bone marrow cell infusion-induced immune tolerance; advantages and disadvantages of bone marrow cell infusion-induced immune tolerance; articles in the same circle published in recent years or in authorized journals. Exclusion criteria: repetitive studies or irrelevant articles.

RESULTS: Mechanism of immune tolerance comprised cleaning, inability, regulation or inhibition, and ignorance. The scheme of bone marrow cell infusion-induced immune tolerance mainly contained bone marrow cell infusion combined with myeloablative pretreatment, bone marrow cell infusion combined with non-myeloablative pretreatment, pretreatment with immunosuppressive drug or chemotherapeutics, pretreatment of costimulatory signaling blockage, bone marrow cell combined with mesenchymal stem cell infusion. Bone marrow cell infusion-induced immune tolerance could induce long-lasting stable specific immune tolerance by effective immune tolerance mechanism, and had been an effective main method for inducing transplanted tolerance.

CONCLUSION: Up to now, clinical immune tolerance is still uncontrollable and facultative. Bone marrow cell infusion-induced stable immune tolerance can develop a new space for organ transplantation.

Ye MJ, Xie XB, Peng LK. Immune tolerance induced by bone marrow cell infusion. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu*. 2010;14(5):915-918. [<http://www.crter.cn> <http://en.zglckf.com>]

摘要

目的: 综述国内外关于骨髓细胞输注诱导免疫耐受的研究概况。

方法: 应用计算机检索 PubMed 2000-01/2008-12 期间的相关文章, 检索词为 "bone marrow cells, transplantation immune tolerance", 并限定文章语言种类为 English。同时计算机检索中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库 2000-01/2008-12 期间相关文章, 检索词为 "骨髓细胞, 免疫耐受", 并限定文章语言种类为中文。此外还手工查阅《器官移植学》、《移植免疫耐受》, 以及相关的中英文会议论文集。纳入标准: ①形成免疫耐受的相关机制。②骨髓细胞输注诱导免疫耐受的方案。③骨髓细胞输入诱导免疫耐受的优、缺点。④同一领域选择近期发表或在权威杂志上发表的文章。排除标准: 重复性研究或不切题文章。

结果: 免疫耐受的产生机制主要有清除、无能、调节或抑制、忽略等。骨髓细胞输注诱导免疫耐受的方案主要有骨髓细胞输注联合骨髓性预处理、骨髓细胞输注联合非骨髓性预处理、应用免疫抑制药物或化疗药物为主的预处理、以共刺激信号系统阻断为主的预处理、骨髓细胞联合间充质干细胞输注等。骨髓细胞输注诱导免疫耐受通过有效的免疫耐受机制可诱导形成持久稳定的特异免疫耐受, 成为目前诱导移植耐受最为有效、最主要的方法。

结论: 到目前为止, 临床免疫耐受仍然是不可控制的和偶发的。通过骨髓细胞输注诱导稳定的免疫耐受, 必将为器官移植开辟新的天地。

关键词: 免疫耐受; 嵌合体; 骨髓细胞; 器官移植; 移植耐受

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.05.038

叶明佶, 谢续标, 彭龙开. 骨髓细胞输注诱导的免疫耐受[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010, 14(5):915-918. [<http://www.crter.org> <http://cn.zglckf.com>]

0 背景

器官移植逐渐成为终末期器官功能衰竭患者的常规治疗选择。随着新型高效免疫抑制药物在临床的广泛应用, 急性排斥反应已被控制, 但对慢性排斥反应却缺乏有效的治疗手段, 同时长期使用免疫抑制药物会使受者发生恶性肿瘤以及难以控制的感染等一系列不良反应。

上述两者已成为目前移植失功和影响患者长期生存的最主要因素。免疫耐受是指受者的免疫系统对供者器官长期特异性的无应答状态, 而对其他异己抗原仍表现正常的免疫应答。因此诱导一种持久稳定且无需药物维持的受者特异性免疫耐受是器官移植最迫切需要解决的问题, 同时也是最终的解决办法。目前认为, 免疫耐受的产生机制主要有清除、无能、调节或抑制、忽略等, 依据这些理论产生了一系列诱

Department of Urological Organ Transplantation, Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, Hunan Province, China

Ye Ming-ji★, Studying for master's degree, Department of Urological Organ Transplantation, Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, Hunan Province, China yemingji1983@163.com

Correspondence to: Xie Xu-biao, Associate professor, Department of Urological Organ Transplantation, Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, Hunan Province, China xiexubiao@yahoo.com.cn

Received:2009-09-09 Accepted:2009-10-21

中南大学湘雅二医院泌尿外科移植科, 湖南省长沙市 410011

叶明佶★, 男, 1983年生, 湖南省湘潭市人, 汉族, 中南大学湘雅二医院在读硕士, 主要从事肾移植的基础和临床研究。yemingji1983@163.com

通讯作者: 谢续标, 副教授, 中南大学湘雅二医院泌尿外科移植科, 湖南省长沙市 410011 xiexubiao@yahoo.com.cn

中图分类号: R318
文献标识码: A
文章编号: 1673-8225 (2010)05-00915-04

收稿日期: 2009-09-09
修回日期: 2009-10-21 (20090916001/GW-Q)

导免疫耐受的方法, 如骨髓细胞输注、脾细胞输注^[1]、胸腺移植等^[2], 而骨髓细胞输注通过有效的免疫耐受机制可诱导形成持久稳定的特异免疫耐受, 成为目前诱导移植耐受最为有效、最主要的方法^[3-4]。

1 目的

诱导器官移植受者特异性免疫耐受是解决目前长期使用免疫抑制药物带来的一系列不良反应及应对移植器官慢性排斥反应最终手段。现就骨髓细胞输注诱导免疫耐受形成的机制、策略和临床应用现状进行综述。

2 资料和方法

检索策略: 由文章第一作者进行资料检索。英文文献以 bone marrow cells, transplantation immune tolerance 等为检索词, 检索 PubMed 数据库 (2000-01/2008-12)。中文数据库以骨髓细胞、免疫耐受等为检索词, 检索中国生物医学文献数据库、2000-01/2008-12。手工检索《器官移植学》、《移植免疫耐受》, 以及相关的中英文会议论文集。

纳入标准: ①诱导免疫耐受形成的相关机制。②骨髓细胞输注诱导免疫耐受的方案。③骨髓细胞输入诱导免疫耐受的优、缺点。④同一领域选择近期发表或在权威杂志上发表的文章。

排除标准: 重复性研究或不切题文章。

文献检索结果及质量评价: 共检索到 212 篇相关文章, 28 篇文献符合纳入标准, 排除的 184 篇文献为重复分析或不切题文章。符合纳入标准的 28 篇文献中, 有 7 篇是国内的, 其余都是国外的相关研究报道。9 篇涉及免疫耐受的机制^[5-13], 17 篇涉及免疫耐受的诱导方案^[1-4, 14-26], 2 篇涉及免疫耐受的优、缺点^[27-28]。

3 文献证据综合提炼

3.1 机制探讨

嵌合体: 美国匹斯堡大学器官移植中心的 Starzl 等于 1992 年报道, 在同种肝脏及肾脏移植成功的长期存活受者体内存在着供者来源的 T 细胞, 即“微嵌合体”。其中部分受者长期服用免疫抑制药物而并未发生排斥反应, 说明其获得了对移植器官的特异性免疫耐受。据此, Starzl^[5]提出了淋巴细胞的双向迁移移植排斥理论。他认为, 这种混合嵌合状态是供受者淋巴细胞竞争优势的双向反应造成的, 正是受者免疫系统和供者淋巴细胞之间的平衡决定着临床是发生宿主抗移植反应、移植排斥反应或耐受状态。但临床上并未能证实采用供

者特异性骨髓输注的器官移植患者, 其微嵌合体的存在可减少急性排斥反应的发生率。虽然在一些长期存活的患者中可检测到微嵌合体的存在, 但并不能据此来确定是否可以减少甚至停用免疫抑制药物。

克隆清除: 每一个克隆细胞都具有其特异的、能与其相应抗原决定簇起反应的受体。现知大量未成熟自身反应性 T 细胞在胸腺内因接触相应的自身抗原后, 发生程序性死亡而被清除, 这是形成自身免疫耐受最有效的机制, 主要发生于胚胎期淋巴细胞在胸腺和骨髓内的发育成熟过程。嵌合体中的供者细胞在受者胸腺经阴性选择, 能识别自身和供者抗原的反应性 T 细胞, 停止发育并凋亡而被清除, 即自身反应性和供者反应性 T 细胞均被克隆清除^[6], 形成所谓中枢性耐受。胸腺作为免疫中枢器官, 其克隆清除作用在啮齿类动物中是被明确证实了的, 但对于人类而言, 成年后胸腺组织已经萎缩退化, 该机制是否还发挥作用, 目前还不清楚。

克隆无能: 系指淋巴细胞接触或识别外来抗原后, 由于共刺激信号的缺乏而不能被完全活化, 因而对该抗原产生无应答现象。目前已知淋巴细胞的活化需要两种或两种以上的信号, 除 T、B 细胞膜上的抗原受体同抗原多肽-MHC 分子复合物结合作为第一信号外, 还需要包括细胞表面黏附分子相互作用的协同刺激信号和细胞因子信号作为第二信号。当供体细胞中某些表达 MHC-II 分子的表面缺乏第二信号, 其结果不但不能激活 T 细胞, 反而使 T 细胞处于无应答状态, 即克隆无能状态, 从而诱导移植耐受^[7]。

否决细胞: 是一类特殊的抗原递呈细胞, 其表面标志是 CD8, 富含于骨髓、外周血和胸腺。当供体血或骨髓输入受体后, 供体的否决细胞表面抗原被受体的细胞毒 T 细胞识别时, 可释放灭活信号破坏细胞毒 T 细胞。而细胞毒 T 细胞被公认在移植排斥反应中起主要作用, 当识别供体抗原的细胞毒 T 细胞被否决细胞杀灭, 则意味着抑制了排斥反应的发生, 从而诱导周围性耐受^[8-9]。

NK 细胞同种反应性: 有研究表明, 造血干细胞移植供受者间某些 HLA-I 类位点错配可诱导供者器官的 NK 细胞成为同种反应性 NK 细胞, 它能杀伤不被其表面杀伤细胞免疫球蛋白样受体识别的受者造血干细胞和树突状细胞, 阻止移植抗原递呈给受者 T 细胞, 减弱宿主抗移植反应, 从而延长移植物的存活期^[10-11]。Ruggeri 等^[12]建立的小鼠模型显示“NK 错配”与“NK 无错配”的移植排斥率明显不同, 前者无排斥, 而后者为排斥率达到 15.5%, 提示混合嵌合体中同种反应性 NK 细胞在抗移植排斥反应中也起到一定作用。

调节性细胞因子: 研究发现, Th₁ 细胞是介导移植排斥反应的重要效应细胞, Th₂ 则被认为与慢性排斥反应及免疫耐受有关。在发生排斥反应的受者体内常可检测

到干扰素 γ 、白细胞介素 1、白细胞介素 2 等 Th₁ 类细胞因子的表达增高, 而白细胞介素 4、白细胞介素 5、白细胞介素 6、白细胞介素 10 等 Th₂ 类细胞因子低表达或不表达。裴艳香等^[13]研究分析肝移植患者术后早期外周血中 Th₁/Th₂ 细胞亚群的变化, 结果显示未发生排斥反应的肝移植患者术后早期 Th₁ 较术前轻度下降, Th₂ 逐渐升高, 使 Th₁/Th₂ 向 Th₂ 漂移。随着 Th₁/Th₂ 向 Th₂ 漂移, 肝功能各项指标也逐渐下降, 接近正常。考虑适量的免疫抑制剂可抑制辅助性 T 淋巴细胞的发育增殖, 并可防止白细胞介素 2 的生成与释放, 诱导 Th₁/Th₂ 向 Th₂ 漂移, 因此, 抑制了急性排斥反应的发生, 从而诱导免疫耐受的出现。

免疫耐受的形成并非某一机制的单独作用, 特别是获得性耐受诱导常涉及多种机制的共同参与。

3.2 诱导策略 目前, 骨髓细胞输注诱导免疫耐受主要有以下方案。

骨髓细胞输注联合清髓性预处理方案: 清髓性预处理即以致死剂量的照射加多克隆抗淋巴细胞血清或大剂量细胞毒药物清除预先存在交叉反应性的 T 细胞, 这些 T 细胞会对供者的骨髓细胞和移植植物产生排斥反应。1984 年, Ilstad 等^[14]在实验动物受体中首次使用清髓性预处理, 即用致死剂量照射受体小鼠, 然后向受体小鼠体内输注清除 T 细胞的供体小鼠骨髓, 形成一种混合的异基因骨髓嵌合体。这种小鼠对异基因骨髓供体的皮肤移植植物不会发生排斥反应。Colson 等^[15]用 1 000~1 100 Gy 的致死性全身 X 射线照射, 摧毁受体大鼠的免疫系统, 然后植入与受体同一品系来源并去除 T 细胞的供体大鼠骨髓细胞各 15×10^7 和 1×10^7 个, 重建受体的造血及免疫系统, T 细胞去除使用抗大鼠 CD3 单克隆抗体加补体溶解的方法。使用该方法可使骨髓细胞输注后第 12 个月受体的嵌合率达 93.3%, 平均嵌合率为 93%, 且第 13 个月后仍可检测到稳定的嵌合体, 并且未出现明显的移植植物抗宿主病征象。这表明受体接受射线剂量越大、输注供体来源的骨髓细胞越多, 受体建立的嵌合体就越稳定、越持久。也有学者使用化疗药物如环磷酰胺、白消安或联合几种化疗药物进行预处理。其原理和效果大体与使用全身照射相似。但大剂量射线照射或化疗药物的使用会导致严重的不良反应, 如增加肿瘤、感染以及移植植物抗宿主病的发生率, 极大地限制了其在临床上的应用。

骨髓细胞输注联合非清髓性预处理方案: 非清髓性预处理即以较低强度的预处理诱导混合嵌合体的形成, 在此基础上通过继续免疫治疗, 减少移植并发症和死亡率。其预处理方法包括应用小剂量全身或淋巴组织照射、多克隆抗淋巴细胞血清、骨髓抑制剂、非特异性细胞毒药物、特异性抗淋巴细胞单抗、共刺激通路阻断剂等。

应用免疫抑制药物或化疗药物为主的预处理方法: Tomita 等^[16]给小鼠注射抗 CD4 和抗 CD8 单抗几天后, 再行 3 Gy 全身照射和部分胸腺照射, 然后注入与 MHC 完全不相合的骨髓单个核细胞(15×10^6), 成功诱导了持久的混合嵌合体和对供体的特异性免疫耐受。Kawai 等^[17]报道在给猴子移植骨髓和同一供者肾脏前, 使用抗胸腺球蛋白、3GyTBI、胸腺照射、抗 CD154 单抗, 在肾移植后 4 周内使用环孢素 A, 之后停用, 获得了稳定混合嵌合体, 且有功能肾脏维持 6 年之久。由此可见, 移植前后应用骨髓细胞输注联合免疫抑制药物或化疗药物为主的预处理可获得混合嵌合体, 从而诱导免疫耐受。但此方案存在以下问题: 其一为消耗性清除了受者 T 细胞, 导致一段时期严重无免疫力, 需要良好的胸腺功能来重建 T 细胞库。即使人体内胸腺功能良好, 但在没有产生足够 T 细胞前, 仍有一段易感期^[18-19]; 其二给受者照射易造成骨髓抑制而影响受者造血系统重建。

以共刺激信号系统阻断为主的预处理方法: 通过共刺激信号系统的阻断, 可以明显减少全身射线照射或化疗药物的剂量, 同时由于共刺激信号系统的阻断本身也是诱导嵌合的一个有力机制, 因此更有利于诱导免疫耐受的形成^[20]。常用的方法是在骨髓输注前后, 进行单独或联合使用 CTLA4Ig、抗 CD154 单克隆抗体, 同时应用全身小剂量射线照射或化疗药物进行预处理^[21-24]。建立高比例异基因嵌合体输注的骨髓细胞量很大, 而临床实体器官移植的供体很难满足这个要求。研究表明, 在共刺激信号阻断、输注骨髓细胞的同时输注供者来源的脾细胞, 不仅可进一步减少射线照射和化疗药物的剂量, 同时也可减少达到嵌合所需骨髓细胞的剂量^[23]。有研究用 CTLA4Ig 封闭 CD28/B7 信号后, 用低剂量的供体骨髓细胞(1.0×10^8 /大鼠)和脾细胞(5.0×10^8 /大鼠)联合输入, 形成了稳定的异基因骨髓嵌合体, 供体心脏获得长期存活^[24]。由于供体脾易于获得, 因此更接近临床应用。

骨髓细胞联合间充质干细胞输注: 近年来, 间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)的免疫调节和免疫抑制作用受到广泛关注。MSC 不表达或低表达 HLA-2 抗原, 并且缺乏共刺激分子的表达, 因而具有免疫赦免特性^[25]。李明等^[26]采用肾包囊下胰岛移植, 通过外周静脉输注骨髓细胞和 MSC, 并采用抗 CD154 单克隆抗体预处理, 结果显示在胰岛移植后第 30 天, 骨髓细胞和 MSC 联合输注组与单纯骨髓细胞输注组比较, 其供体细胞嵌合率显著升高, 胰岛存活时间亦显著延长($P < 0.01$)。表明骨髓细胞和 MSC 联合输注比单纯骨髓细胞输注能够维持更长时间的混合嵌合状态, 并延长胰岛移植物的存活。由于 MSC 容易体外扩增, 而且来源丰富, 易于保存, 骨髓细胞和 MSC 联合输注将为特异性免疫

耐受的诱导开辟新的途径。

4 结论

骨髓细胞输注诱导免疫耐受主要有两大优点^[27]: ①可有效预防慢性排斥反应的发生。②只对供者和自身抗原产生免疫耐受, 而对其他抗原可产生正常的免疫应答, 故可降低长期大量应用免疫抑制药物所导致的感染和恶性肿瘤等并发症的发生。尽管已在动物模型及临床前期实验中成功诱导了免疫耐受, 但真正应用于临床, 尚有以下问题需要解决^[28]: ①探索达到嵌合所需更低的高选择性骨髓细胞输注量以及维持嵌合状态的方法。②优化现有的预处理方法, 最大限度地减少其毒副作用。③建立有效判定免疫耐受的检测指标体系以及撤除免疫抑制药物的时间表。到目前为止, 临床免疫耐受仍然是不可控制的和偶发的。通过骨髓细胞输注诱导稳定的免疫耐受, 必将为器官移植开辟新的天地。

5 参考文献

[1] 庄建平, 郭震华, 侯健全. 门静脉注射供体脾细胞诱导大鼠移植肾长期存活[J]. 临床泌尿外科杂志, 2000, 15(3): 122-124.

[2] 熊海波, 夏穗生, 黄祖发, 等. 心胸腺联合移植结合胸腺内注射供体胸腺细胞诱导大鼠 同种异体心脏移植免疫耐受[J]. 中南大学学报: 医学版, 2006, 31(1): 85-90.

[3] Matthews JB, Ramos E, Bluestone JA. Clinical trials of transplant tolerance: slow but steady progress. Am J Transplant. 2003; 3 (7): 794-803.

[4] Claas F. Chimerism as a tool to induce clinical transplantation tolerance. Curr opin Immunol. 2004; 16(5): 578-583.

[5] Starzl TE. Chimerism and tolerance in transplantation. Proc Natl Acad Sci USA. 2004; 101(12): 14607-14614.

[6] Sykes M, Szot GL, Swenson K, et al. Separate regulation of peripheral hematopoietic and thymic engraftment. Exp Hematol. 1998; 26(6): 457-465.

[7] Freeman GJ, Borriello F, Hodes RJ, et al. Murine B7-2, an alternative CTLA4 counter-receptor that costimulates T cell proliferation and interleukin 2 production. J Exp Med. 1993; 178: 2185-2192.

[8] Gur H, Kraut hgame R, Berrebi A, et al. Tolerance induction by megadose hematopoietic progenitor cells: expansion of veto cells by short-term culture of purified human CD34 + cells. Blood. 2002; 99(11): 4174-4181.

[9] Li LS. Chinese Handbook of Kidney Transplantation. Hong Kong: lippincott williams & wilkins. 2005:31.

[10] Wang JM, Howson JM, Chansah T, et al. Influence of SHIP on the NK repertoire and allogeneic bone marrow transplantation. Science. 2002; 295: 2094-2097.

[11] Westernuis G, Mass WG, Willemze R, et al. Long-term mixed chimerism after immunologic conditioning and MHC-mismatched stem-cell transplantation is dependent on NK-cell tolerance. Blood. 2005; 106(6): 2215-2220.

[12] Ruggeri L, Capanni M, Urbani E, et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. Science. 2002; 295: 297-297.

[13] 裴艳香, 郝建宇, 夏成青, 等. 辅助性T细胞亚群在肝移植患者术后早期变化的研究[J]. 北京医学, 2008, 30(1): 23-25.

[14] Iltstad ST, Sachs DH. Reconstitution with syngeneic plus allogeneic or xenogeneic bone marrow leads to specific acceptance of allografts or xenografts or xenografts. Nature. 1984; 307: 168-174.

[15] Colson YL, Zadach K, Nalesni kM, et al. Mixed allogeneic chimerism in the rat. Donor-specific transplantation tolerance without chronic rejection for primarily vascularized cardiac allografts. Transplantation. 1995; 60(9): 971-980.

[16] Tomita Y, Khan A, Sykes M. Mechanism by which additional monoclonal antibody(mAb) injections overcome the requirement for thymic irradiation to achieve mixed chimerism in mice receiving bone marrow transplantation after conditioning with anti-T cell mAbs and 3Gy whole body irradiation. Transplantation. 1996; 61: 477-485.

[17] Kawai T, Abrahamian G, Sogawa H, et al. Costimulatory blockade for induction of mixed chimerism and renal allograft tolerance in nonhuman primates. Transplant Proc. 2001; 33(1-2): 221-222.

[18] Millan MT, Shizuru JA, Hoffmann P, et al. Mixed chimerism and immunosuppressive drug withdrawal after HLA-mismatched kidney and hematopoietic progenitor transplantation. Transplantation. 2002; 73: 1386-1391.

[19] Haynes BF, Morkert ML, Sempowski GD, et al. The role of the thymus in immune reconstitution in aging, bone marrow transplantation, and HIV-1 infection. Rev Immunol. 2000; 18: 529-560.

[20] Nabeyama K, Yasunami Y, Toyofuku A, et al. Beneficial effects of costimulatory blockade with anti-inducible costimulator antibody in conjunction with CTLA4lg on prevention of islet xenograft rejection from rat to mouse. Transplantation. 2004; 78(11): 1590-1596.

[21] Wang GM, Ma JB, Jin YZ, et al. Long-term survival of cardiac allografts induced by cyclophosphamide combined with CTLA4lg-gene transfer mediated by adenoviral vector. Transplantation Proceedings. 2006; 38(9): 3043-3045.

[22] 奉友刚, 王光明, 郝洁, 等. 重组腺病毒AdCTLA4-FasL联合供者骨髓细胞输注促进混合嵌合体形成和小鼠皮肤移植耐受[J]. 科学通报, 2005, 50(19): 2092-2097.

[23] Shirasugi N, Emmanouilidis N, Pearson TC, et al. Ability of donor splenocytes with costimulation blockade to induce mixed hematopoietic chimerism and transplantation tolerance. Transplantation Proceedings. 2004; 36(8): 2423-2424.

[24] Zhu JY, Zhang QY, Hao J, et al. Simultaneous administration of a low-dose mixture of donor bone marrow cells and spleen cells plus adenovirus containing the CTLA4lg gene result in stable mixed chimerism and long-term survival of cardiac allograft in rats. Immunology. 2003; 110: 275-286.

[25] Maitra B, Szekely E, Gjini K, et al. Human mesenchymal stem cells support unrelated donor hematopoietic stem cells and suppress T-cell activation. Bone Marrow Transplant. 2004; 33: 597-604.

[26] 李明, 蔡德鸿, 张桦, 等. 间充质干细胞联合骨髓细胞输注诱导胰岛移植免疫耐受的研究[J]. 解放军医学杂志, 2008, 33(3): 269-272.

[27] 刘真, 赵树铭. 造血嵌合体诱导免疫耐受的研究进展[J]. 重庆医学, 2007, 36(24): 2504-2506.

[28] Salama AD, Womer KL, Sayegh MH. Clinical transplantation tolerance: many rivers to cross. J Immunol. 2007; 178: 5419-5423.

关于作者: 第一作者构思并设计本综述, 经导师谢续标副教授及彭龙开教授修改, 所有作者共同起草, 第一作者对本文负责。

利益冲突: 无相关问题。

伦理批准: 没有与道德伦理相冲突的内容。

此问题的已知信息: 在免疫耐受很多方面的认识, 如形成机制、诱导方法以及判定免疫耐受的检测指标体系等, 到目前为止都不是十分明确。

本综述增加的新信息: 深入而具体的阐述了骨髓细胞输注诱导免疫耐受的相关机制, 全面而翔实的报道了近年来有关骨髓细胞输注诱导免疫耐受的实验及临床研究成果。

临床应用的意义: 骨髓细胞输注通过有效的免疫耐受机制可诱导形成持久稳定的特异免疫耐受, 逐渐成为目前诱导移植耐受最为有效、最主要的方法, 必将为器官移植开辟新的天地。