

胸腺肽 $\alpha 1$ 对皮肤移植小鼠免疫功能的影响

陈 阳, 陆慧敏, 郭 强, 胡伟明 Δ

四川大学华西医院 胰腺外科(成都 610041)

【摘要】 目的 本研究拟通过建立 C57-BABL/c 小鼠同种异体皮肤移植模型, 观察胸腺肽 $\alpha 1$ ($T\alpha 1$) 对皮肤移植小鼠免疫功能的影响, 同时探讨 $T\alpha 1$ 在体内诱导移植免疫耐受的机制。方法 取 80 只 C57 小鼠作为供体, 80 只 BABL/c 小鼠作为受体, 建立 C57-BABL/c 小鼠同种异体皮肤移植模型, 将移植术后的受体小鼠分为 4 组: A 组, 对照组(移植后不给予任何药物, $n=20$); B 组, 环孢素 A (CsA) 治疗组(移植后给予 CsA 10 mg/kg, $n=20$); C 组, $T\alpha 1$ 治疗组(移植后给予 $T\alpha 1$ 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$, $n=20$); D 组, 联合治疗组(移植后给予 CsA 10 mg/kg + $T\alpha 1$ 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$, $n=20$)。上述药物每日腹腔注射 1 次, 共注射 21 d。观察、记录移植皮片存活情况; 各组分别于移植术后第 1、7、14、21 d 处死 5 只小鼠, 取血液相芯片细胞因子检测; 取移植皮片作 HE 染色; 取小鼠脾脏淋巴细胞行流式细胞术检测 T 细胞分化。结果 在移植后第 1、7、14、21 d, 同时点 B、C、D 组与 A 组相比, D 组分别与 B 组、C 组相比, 白细胞介素(IL)-1、IL-2、IL-6、IL-17 均降低($P<0.05$), 而 IL-10 均升高($P<0.05$); 而 B、C 两组相比差异无统计学意义。CsA 与 $T\alpha 1$ 单药对细胞因子的作用类似, 而联合用药能加强单药效果。B 组及 D 组 CD4/CD8 比例倒置。D 组 CD4⁺CD25⁺ T 细胞数高于其他组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 移植后使用 $T\alpha 1$, 在一定程度上能减轻 T 细胞对移植物的损伤, 但不能完全阻止排斥反应的发生。

【关键词】 胸腺肽 $\alpha 1$ 环孢素 A 皮肤移植 免疫耐受 免疫调节

The Effects of Thymosin $\alpha 1$ on Immune Function of Mice after Skin Transplantation CHEN Yang, LU Hui-min, GUO Qiang, HU Wei-ming Δ . Department of Pancreatic Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Δ Corresponding author, E-mail: huweiming0462@163.com

【Abstract】 Objective By establishing C57-BABL/c mice allogeneic skin transplantation model, to analyze the immune system function with the administration of thymosin $\alpha 1$ ($T\alpha 1$) in mouse after skin transplantation; and to explore the mechanism of specific immune tolerance induced by $T\alpha 1$ *in vivo*. Methods 80 C57 mice and 80 BABL/c mice were used as donor and acceptor respectively to establish C57-BABL/c mice allogeneic skin transplantation model and divided into four groups: Group A, control group (without any treatment, $n=20$); Group B, CsA treatment group (CsA 10 mg/kg, $n=20$); Group C, $T\alpha 1$ treatment group ($T\alpha 1$ 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$, $n=20$) and Group D, combination therapy group (CsA 10 mg/kg & $T\alpha 1$ 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$, $n=20$). In the three experimental group, the drug of each group were respectively administrated by intraperitoneal injection daily, for 21 d. The survival of skin graft were observed and recorded, the Luminexx MAP for cytokine detection were performed in 1, 7, 14, 21 d after treatment, skin grafts were taking for HE staining, and flow cytometry were performed for lymphocyte phenotype. Results After transplantation, in 1, 7, 14, 21 d, the cytokine of Group B, C and D compared to Group A, as well as Group D to B & C respectively, shows a decreasing of IL-1, IL-2, IL-6, IL-17 value and increasing of IL-10 significantly ($P<0.05$) at the same time point; While no statistical significance shows between Group B and C. Compared with other groups, Group D have a high ratio of CD4/CD8, and a high percentage of CD4⁺CD25⁺ T cells ($P<0.05$). Conclusion Administrated $T\alpha 1$ after transplantation, can decrease the graft damage from T cells, but could not prevent rejection.

【Key words】 Thymosin $\alpha 1$ Cyclosporin A Skin transplantation Immune tolerance Immune regulation

器官移植中受体介导的急、慢性免疫排斥反应是术后最主要的挑战, 为减少或防止宿主排斥移植

物, 患者在移植术后需终身使用免疫抑制剂, 但却常由此造成机体全身免疫力低下, 容易发生感染、肿瘤等并发症^[1,2]。因此, 在临床器官移植中, 如何诱导并保持供体特异性免疫耐受, 且不影响机体正常的

Δ 通讯作者, E-mail: huweiming0462@163.com

免疫防御和免疫监视功能,亟待解决^[3]。

器官移植中,Th1活化与免疫排斥反应有关,Th2活化却与免疫耐受的诱导有关,因此诱导Th1向Th2细胞转化,是移植免疫耐受的关键^[4]。

胸腺肽 $\alpha 1$ (T $\alpha 1$)是一种免疫和炎症反应的调节剂,目前已被广泛应用于病毒感染、免疫缺陷病、肿瘤以及重症感染疾病的治疗,并表现出良好的治疗效果^[5-7]。我们的前期研究结果也表明:T $\alpha 1$ 可以调节正常小鼠的免疫功能,诱导CD4⁺T细胞从Th1向Th2细胞转化^[8]。因此,本实验拟构建C57-BABL/c小鼠同种异体皮肤移植模型,并选择临床常用的免疫抑制剂环孢素A(CsA)作对比,研究T $\alpha 1$ 对移植受体免疫功能及移植存活的影响,并探讨其机制。通过本实验,我们希望能发现更多T $\alpha 1$ 的生物学效应,并探索新的免疫耐受途径和方法,使器官移植受者术后能够达到理想的特异性免疫耐受。

1 材料和方法

1.1 实验动物、主要试剂及仪器

供体:C57小鼠80只,8~10周龄,体质量25g左右,雌雄不限,由四川大学实验动物中心提供。受体:BALB/c小鼠80只,10~12周龄,体质量20~25g,雄性,近交系,SPF级,购自四川大学实验动物中心。T $\alpha 1$ (美国赛生公司);CsA(新山地明,北京诺华制药有限公司);RIPA裂解液(北京百泰克生物技术有限公司);牛血清白蛋白(BSA,北方同正公司);特等胎牛血清(HYCLONE INC公司);淋巴细胞分离液(上海试剂公司);实验用抗生素(HYCLONE INC公司);MTT试剂(北京中杉生物技术有限公司);二甲基亚砷(武汉博士德生物技术有限公司)。紫外分光光度计(SHIMADZU);流式细胞仪(FACS Calibur B. D Co. USA)。

1.2 实验方法及步骤

1.2.1 皮肤移植 根据中华人民共和国国家标准2001年发布的《实验动物近交系小鼠、大鼠皮肤移植法》(GB/T 14927.2-2001),建立BABL/c-C57小鼠同种异体皮肤移植模型。在第1周内如皮片苍白、干瘪、脱落,为建模失败;若皮片色泽红润,对合良好无脱落,则建模成功。

1.2.2 小鼠分组及干预治疗 将建模后的小鼠分为4组:A组,正常对照组($n=20$),移植后不予任何处理;B组,CsA治疗组($n=20$),移植术后当日起每日腹腔注射1次CsA(10 mg/kg);C组,T $\alpha 1$ 治疗

组($n=20$),移植术后当日起每日腹腔注射1次T $\alpha 1$ (400 μ g/kg);D组,CsA+T $\alpha 1$ 治疗组($n=20$),移植后当日起每日腹腔注射1次CsA(10 mg/kg)+T $\alpha 1$ (400 μ g/kg);B、C、D各组给药持续21 d,移植后1、7、14、21 d各组取5只小鼠,用10 g/L戊巴比妥钠按50 g/kg麻醉,在超净台中将小鼠摘眼球取血后处死。全血离心后取血清,转置于-20℃低温冰箱保存。

1.2.3 观察指标 一般情况:食欲、反应、体毛、体质量变化、肌肉是否萎缩、天然孔腔有无分泌物、有无感染等。

移植皮片有无干瘪、脱落、坏死、结痂及移植皮片毛发生长情况。如皮片在第1周内苍白、干瘪、脱落,为建模失败;如皮片在第2~3周内发炎、水肿、坏死、结痂直至脱落,则为急性排斥;皮片在第3~9周内逆毛逐渐脱落,直至无毛,或者因排斥留下凹陷疤痕,为慢性排斥。

1.2.4 移植植物淋巴细胞浸润观察 各时点小鼠处死后立即切取含有移植物的部分皮肤制成切片,作HE染色。将浸润的淋巴细胞定性并用半定量法分成5个等级。“0”=偶见淋巴细胞;“1”=少量浸润细胞;“2”=中量浸润细胞;“3”=大量浸润细胞;“4”=弥漫的浸润细胞。

1.2.5 液相芯片细胞因子检测 ①所有试剂复温到20~25℃。按试剂盒说明配置。②每孔添加缓冲液200 μ L,室温下混合震荡10 min,真空去除多余缓冲液。③依次将25 μ L标准品、血清标本、分析缓冲液分别加入各孔,最后每孔加入25 μ L稀释微球混合物。④用胶带缠绕,震动孵化(室温2 h),过夜孵化16~18 h。真空移除液体。⑤每孔用200 μ L清洗液洗板2次,真空去除清洗液。⑥添加25 μ L检测抗体于每孔(复温到室温)。封闭,盖板,室温下震动孵化1 h。⑦每孔加入25 μ L抗生物素蛋白链菌素-藻红蛋白。封闭,盖板,室温下震动孵化30 min,真空去除液体。⑧每孔用200 μ L清洗液洗板2次,真空去除清洗液,擦去底部剩余的液体、组织。⑨Luminex 200检测,保存并分析平均荧光强度(MFI)数据。

1.2.6 小鼠脾脏淋巴细胞的亚群分布检测 各时点小鼠处死后,手术取下脾脏,研磨法将脾脏研碎,用100目筛网过滤,得到小鼠脾脏细胞混合液;加入Tris-NH₄Cl缓冲液裂解脾脏细胞悬液中的红细胞,37℃裂解10 min后,加入PBS,1 200 r/min×3 min离心洗涤2次,向沉淀中加入PBS混匀后得

到淋巴细胞悬液; PBS 重悬细胞, 调整淋巴细胞密度至 $2 \times 10^6 / \text{mL}$, 并将细胞分装于 EP 管中, 每管约 0.5 mL 液体, 每个细胞样品均保证有两管, 其中一管加入大鼠抗小鼠 FITC-anti-CD3、Cy5-anti-CD4 和 PE-anti-CD8, 另一管加入大鼠抗小鼠 Cy5-anti-CD4、PE-anti-CD25; 用荧光染料标记的大鼠 IgG 做阴性对照; 混匀后室温避光孵育抗体 30 min; 上样前处理: PBS 离心洗涤 3 次, $3\,000 \text{ r/min} \times 3 \text{ min}$; 取 $500 \mu\text{L}$ 缓冲液加入获得的细胞沉淀中, 轻轻混匀悬浮细胞, 将细胞悬液移入 FACS 专用管中, 准备进行仪器检测和分析; 用流式细胞仪检测淋巴细胞表型。

1.3 统计学方法

数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间比较采用方差分析, 两组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

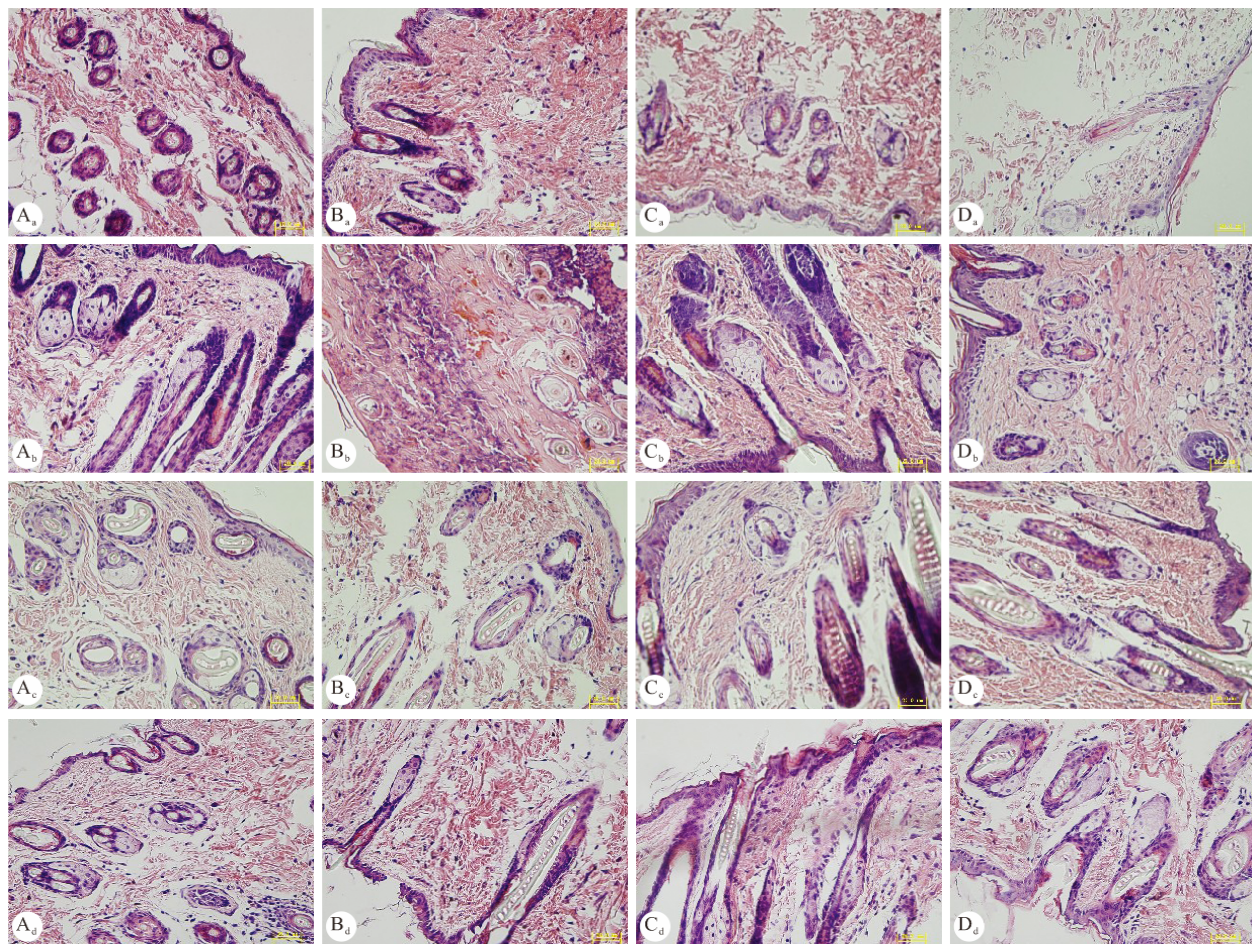
2 结果

2.1 皮肤移植观察结果

4 组移植皮片在术后第 1 d 均较湿润, 触感柔软, 无苍白、干瘪等排斥现象发生; 术后第 7 d, 与其他 3 组移植皮片相比, A 组出现了较明显的干瘪, 触感稍硬, 但无脱落; 术后第 14 d, B 组与 D 组移植皮片与另外两组比较仍具有活性, 触感较柔软, 苍白、干瘪等排斥现象不明显, 而 A 组出现了移植皮片的部分结痂、脱落, C 组移植皮片也较前出现了一定程度的干瘪; 术后第 21 d, A 组及 C 组移植皮片均出现了不同程度的结痂、脱落, 局部有凹陷疤痕, B 组与 D 组移植皮片较好, 仅出现了不同程度的干瘪。

2.2 皮肤移植淋巴细胞浸润检查

见附图。术后第 1 d, 各组移植皮片镜下形态正常, 均有不同程度的淋巴细胞浸润, D 组较其他组浸



附图 各组移植术后第 1、7、14、21 d 移植皮片。HE $\times 400$

Fig Skin graft stained with HE observed under the microscope in different groups at 1, 7, 14, 21 d after treatment. HE $\times 400$

A: Control group; B: CsA group; C: T α 1 group; D: CsA+T α 1 group; a: 1 d after treatment; b: 7 d after treatment; c: 14 d after treatment; d: 21 d after treatment

润程度轻,镜下肉眼观差异明显;术后第 7 d, A 组淋巴细胞浸润较 3 个实验组镜下肉眼观有明显差异,形态有一定程度破坏,其余 3 组淋巴细胞浸润程度镜下无明显差异;术后第 14 d, A 组与 C 组出现了较严重的淋巴细胞浸润, A 组镜下形态破坏,毛细血管壁塌陷,毛囊消失, B 组与 D 组虽有一定程度的淋巴细胞浸润,但镜下形态尚好,有活性毛囊;术后第 21 d, A 组与 C 组镜下形态破坏严重伴大量淋巴细胞浸润,与 B 组和 D 组镜下肉眼观差异明显。B 组与 D 组相比镜下肉眼观差异不明显。

2.3 移植受体液相芯片检测细胞因子

由表 1 可见,移植术后第 7、14、21 d, B、C、D 组 IL-1 水平均低于 A 组 ($P < 0.05$); 而 D 组 IL-1 水平在移植术后第 1、7、14 d 均低于同时点 B 组与 C 组

($P < 0.05$)。移植术后第 1、7、14、21 d, B、C、D 组 IL-2 水平均低于 A 组 ($P < 0.05$); 移植术后第 1、7 d, D 组 IL-2 水平低于同时点 B 组与 C 组 ($P < 0.05$)。移植术后第 1、7、14、21 d, B、C、D 组 IL-6 水平均低于 A 组 ($P < 0.05$); 移植术后第 1 d, D 组 IL-6 水平低于 B、C 组 ($P < 0.05$)。移植术后第 7、14 d, B、C、D 组 IL-10 水平均高于 A 组 ($P < 0.05$); 移植术后第 7、14 d, D 组 IL-10 水平高于同时点 B 组、C 组 ($P < 0.05$)。移植术后第 1、7 d, B、C、D 组 IL-17 水平均低于 A 组 ($P < 0.05$); 移植术后第 1、7 d, D 组 IL-17 低于同时点 B 组、C 组 ($P < 0.05$)。而同时点同细胞因子 B 组与 C 组差异无统计学意义。

2.4 移植受体流式细胞术检测 T 细胞分化情况

由表 2 及表 3 可见, A 组及 C 组在移植后各时

表 1 各组不同时间点细胞因子的表达 (pg/mL)

Table 1 Cytokine level in different groups at 1, 7, 14, 21 d after treatment (pg/mL)

	Group A (n=20)	Group B (n=20)	Group C (n=20)	Group D (n=20)
IL-1				
1 d	233.00±7.80	166.00±10.68*·#	119.00±18.79*·#	102.00±7.00*
7 d	174.00±11.79	146.00±13.01*·#	129.00±6.03*·#	77.00±4.90*
14 d	201.00±11.54	127.00±9.85*·#	132.00±5.78*·#	80.00±8.00*
21 d	181.00±9.57	125.00±9.30*·#	78.00±9.15*	69.00±8.96*
IL-2				
1 d	13.20±0.99	5.84±0.54*·#	6.83±0.44*·#	4.20±0.70*
7 d	7.40±1.10	5.78±0.71*·#	5.45±0.65*·#	3.50±0.39*
14 d	5.55±0.45	3.47±0.37*	3.32±0.41*	3.10±0.89*
21 d	6.20±1.03	2.71±0.22*	2.30±1.01*	2.80±1.02*
IL-6				
1 d	128.00±12.20	50.00±10.00*·#	57.00±14.12*·#	23.00±7.05*
7 d	38.00±2.10	20.00±5.25*·#	11.50±2.50*	8.10±1.15*
14 d	18.10±1.23	3.96±1.94*	2.78±0.96*	2.53±0.78*
21 d	17.30±2.01	2.30±1.90*	2.23±0.87*	2.17±0.56*
IL-10				
1 d	24.20±2.01	20.60±2.02	23.00±2.90	19.50±3.21
7 d	13.15±1.99	18.00±2.25*·#	20.00±2.18*·#	27.01±1.30*
14 d	7.50±1.52	9.02±0.99*·#	10.02±1.89*·#	18.52±1.99*
21 d	4.80±1.03	6.00±1.81*	4.00±2.10	7.61±2.03*
IL-17				
1 d	22.90±2.21	16.98±0.89*·#	19.00±1.02#	14.20±0.87*
7 d	10.50±1.94	8.20±1.19*·#	7.63±0.58*·#	5.27±1.01*
14 d	6.00±1.22	3.43±0.96*	5.01±1.00	3.88±0.76*
21 d	2.65±1.13	3.70±1.10	3.90±0.44	2.43±0.97

* $P < 0.05$, vs. Group A; # $P < 0.05$, vs. Group D at the same time point

表 2 各组不同时间点 CD4⁺/CD8⁺T 细胞分化情况

Table 2 CD4⁺/CD8⁺T cell differentiation in different groups at 1, 7, 14, 21 d after treatment

	Group A (n=20)		Group B (n=20)		Group C (n=20)		Group D (n=20)	
	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)
1 d	45.00±0.10	29.21±1.39	36.45±3.25*	42.00±2.00*	38.31±2.39	31.44±2.46	27.10±1.10*	45.85±3.35*
7 d	42.49±1.21	27.05±2.65	36.19±2.61*	43.14±2.76*	39.25±1.25	34.10±2.00	26.33±1.47*	41.21±3.79*
14 d	44.27±2.33	30.68±1.22	39.58±0.52*	42.50±2.50*	38.14±3.56	35.12±1.23	21.42±2.38*	48.41±1.89*
21 d	43.21±1.59	27.16±2.24	41.60±1.60*	42.37±2.33*	41.88±2.62	32.23±1.17	20.41±3.09*	46.17±2.13*

* CD4⁺/CD8⁺T cells < 1

点,CD4⁺ T细胞高于CD8⁺ T细胞,而B组及D组CD4⁺ T细胞低于CD8⁺ T细胞,出现了比例倒置。B、C、D组CD4⁺ CD25⁺ T细胞所占比例均高于A

组,差异有统计学意义($P < 0.05$);而D组CD4⁺ CD25⁺ T细胞所占比例分别高于B组及C组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表3 各组不同时间点CD4⁺CD25⁺T细胞分化情况

Table 3 CD4⁺CD25⁺T cell differentiation in different groups at 1,7,14,21 d after treatment

	Group A (n=20)	Group B (n=20)	Group C (n=20)	Group D (n=20)
1 d	(0.74±0.24)%	(3.10±0.21)%*、#	(4.47±0.20)%*、#	(7.23±0.31)%*
7 d	(0.80±0.11)%	(1.80±0.13)%*、#	(4.93±0.09)%*、#	(6.44±0.43)%*
14 d	(1.12±0.23)%	(2.10±0.14)%*、#	(4.14±0.20)%*、#	(4.99±0.37)%*
21 d	(0.62±0.12)%	(1.66±0.23)%*、#	(3.95±0.28)%*、#	(5.87±0.48)%*

* $P < 0.05$, vs. Group A at the same time point; # $P < 0.05$, vs. Group D at the same time point

3 讨论

对于器官功能衰竭疾病终末期的患者,器官移植已经成为一种最终的治疗手段,近年来,器官移植种类和数量逐年增加^[2,9]。虽然CsA等免疫制剂在临床上的广泛应用在一定程度上降低了移植免疫排斥反应的发生率,但急、慢性免疫排斥反应却依然是器官移植成功的重要障碍^[9]。

器官移植后整个移植排斥反应过程依赖于T细胞,其中心环节在于T细胞的活化、增殖^[10,11]。T细胞充分活化后,迅速增殖分化,产生大量的细胞因子及活化的效应细胞如NK、CTL、浆细胞、巨噬细胞、粒细胞等,特异性地和非特异性地损伤移植物,最终引起大量炎性介质释放,血管收缩,血栓形成,移植物迅速被破坏^[11,12]。参与排斥反应的T细胞亚群有CD4⁺ T细胞、CD8⁺ T细胞、Treg细胞(CD4⁺ CD25⁺ T细胞最常见)等。CD4⁺ T细胞通过分泌IL-1、IL-2、IL-6、IL-10及IL-17等细胞因子,在器官移植排斥反应中发挥重要作用^[13-15]。而Treg细胞调节和控制排斥反应,维持免疫耐受^[15]。因此本研究选择检测IL-1、IL-2、IL-6、IL-10及IL-17的表达量,CD4⁺/CD8⁺比例以及CD4⁺ CD25⁺ T细胞数,探讨CsA和T $\alpha 1$ 单独及联合应用对移植受体免疫功能的影响。

本研究中,我们建立了C57-BABL/c小鼠同种异体皮肤移植模型,观察T $\alpha 1$ 在移植后与免疫抑制剂联合使用或单独使用对移植受体免疫系统功能的影响以及移植物存活的影响。我们用CsA作为阳性对照,是因为CsA是一种强效的免疫抑制剂,对T细胞与B细胞都有抑制作用,可阻断参与排斥反应的细胞与体液免疫效应^[11,12,16]。本研究结果显示,移植后应用CsA,能有效的降低移植受体血清中IL-1、IL-2、IL-6及IL-17的表达,而使IL-10的表达升高。IL-2是Th1类细胞因子,是已被证明的

促进免疫排斥反应的主要细胞因子。结合本次实验中CsA组移植物中IL-10的表达较对照组升高,而IL-2的表达降低,我们可以认为IL-10的高表达抑制了IL-2产生,从而进一步抑制了免疫排斥反应的发生。

同时,本研究结果显示,移植后给予T $\alpha 1$ 单独治疗,移植物淋巴细胞浸润程度较轻而移植物存活情况较对照组好。细胞因子检测亦提示移植受体血清中IL-1、IL-2、IL-6及IL-17的表达降低,IL-10的表达升高。各治疗组间比较,T $\alpha 1$ 与CsA单药治疗效果相似,T $\alpha 1$ 联合CsA治疗效果最好。结果显示,联合治疗组在移植后第1、7 d,IL-1、IL-2、IL-6及IL-17的表达与其他组相比较低,而在移植后第7、14 d,IL-10比其他组高。流式细胞术检测亦提示了联合治疗组CD4⁺/CD8⁺比例倒置;CD4⁺ CD25⁺ T细胞分化增加,与其他组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

上述研究结果与已有的研究结果相符,并且进一步论证了以往的结论:一方面,既往研究证实了在细胞水平,CsA抑制Th1细胞分泌的IL-2、 γ -干扰素与B细胞分化因子的生成与释放^[17]。Zheng等^[18]的研究表明,在ConA诱导的小鼠体内,CsA可100%的抑制Th1细胞因子IL-2、IL-4 mRNA等的表达,而对Th2细胞因子IL-10 mRNA表达的抑制作用却只有60%。另一方面,已有研究证实,T $\alpha 1$ 可以诱导DC细胞内IDO酶的表达,促进DC细胞激发的抗原特异性的Th1型细胞免疫反应;又能通过TLR9信号途径以及干扰素受体1型信号途径,引起IL-10的分泌及Treg的产生,诱导免疫耐受^[19]。这与前人发现刺激TLR9可以促进由pDC介导的CD4⁺ CD25⁺ Treg细胞的生成相一致^[20]。因此,我们认为CsA与T $\alpha 1$ 可以通过在体内调节T细胞的活化及T细胞亚群的分化而共同促进对移植物的免疫耐受,且具有协同作用。T $\alpha 1$ 对移植后

的机体具有一定的免疫调节作用,在移植术后,作为免疫抑制剂的辅助用药安全有效。但需注意,CsA 和 T α 1 均不能完全阻止单核细胞对移植物的浸润。

参 考 文 献

- 张 勇, 赵振林. 移植免疫耐受的研究及进展. 临床医药实践, 2009;18(8):563-565.
- Saidi RF, Hejazii Kenari SK. Clinical transplantation and tolerance: are we there yet? Int J Organ Transplant Med, 2014;5(4):137-145.
- Zhang C, Shan J, Lu J, *et al.* Rapamycin in combination with donor-specific CD4⁺ CD25⁺ treg cells amplified *in vitro* might be realize the immune tolerance in clinical organ transplantation. Cell Immunol, 2010;264(2):111-113.
- Nickerson P, Steurer W, Steiger J, *et al.* Cytokines and the Th1/Th2 paradigm in transplantation. Curr Opin Immunol, 1994;6(5):757-764.
- Romani L, Moretti S, Fallarino F, *et al.* Jack of all trades: Thymosin alpha1 and its pleiotropy. Ann N Y Acad Sci, 2012; 1269:1-6. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06716.x.
- Garaci E, Pica F, Serafino A, *et al.* Thymosin alpha1 and cancer: action on immune effector and tumor target cells. Ann N Y Acad Sci, 2012;1269:26-33. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06697.x.
- Li C, Bo L, Liu Q, *et al.* Thymosin alpha1 based immunomodulatory therapy for sepsis: A systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis, 2015;33:90-96. doi:10.1016/j.ijid.2014.12.032.
- 李炜晔, 陆惠敏, 郭 强等. 胸腺肽 α 1 对小鼠机体免疫系统的影响. 四川大学学报(医学版), 2014;45(3):400-404.
- Salvadori M, Bertoni E. What's new in clinical solid organ transplantation by 2013. World J Transplant, 2014;4(4):243-266.
- Tilney NL, Kupiec-Weglinski JW. The biology of acute transplant rejection. Ann Surg, 1991;214(2):98-106.
- 张小桥. 环孢素 a 的免疫抑制作用及其机理. 中国现代普通外科进展, 2001;4(3):130-132.
- Dallman MJ. Molecular biology of the allograft response. Transplant Proc, 1996;28(6 Suppl 1):2-6.
- Mosmann TR, Coffman RL. Th1 and Th2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. Annu Rev Immunol, 1989;7:145-173.
- Korn T, Bettelli E, Oukka M, *et al.* IL-17 and Th17 cells. Annu Rev Immunol, 2009;27 485-517. doi:10.1146/annurev.immunol.021908.132710.
- Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, *et al.* Regulatory T cells and immune tolerance. Cell, 2008;133(5):775-787.
- Groth K, Akhi SN, Molne J, *et al.* Effects of immunosuppression by cyclosporine a on allogenic uterine transplant in the rat. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2012; 163(1):97-103.
- 蔡年生. 环孢菌素 a 对三种淋巴因子生物活性及其基因表达的影响. 中国抗生素杂志, 1990;15(4):243-248.
- Zheng XX, Strom TB, Steele AW. Quantitative comparison of rapamycin and cyclosporine effects on cytokine gene expression studied by reverse transcriptase-competitive polymerase chain reaction. Transplantation, 1994;58(1):87-92.
- Romani L, Bistoni F, Perruccio K, *et al.* Thymosin alpha1 activates dendritic cell tryptophan catabolism and establishes a regulatory environment for balance of inflammation and tolerance. Blood, 2006;108(7):2265-2274.
- Moseman EA, Liang X, Dawson AJ, *et al.* Human plasmacytoid dendritic cells activated by cpG oligodeoxynucleotides induce the generation of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells. J Immunol, 2004;173(7):4433-4442.

(2015-06-07 收稿, 2015-09-25 修回)

编辑 汤 洁