

• 专家论坛 •

细胞治疗在肾脏移植中的应用前景*

李杨 戎瑞明

【摘要】 当患者出现终末期器官衰竭时,可进行器官移植,延续患者生命。然而移植术后带来的器官结构功能损伤和免疫排斥反应,影响患者生存时长和质量。细胞治疗已被广泛接受为再生医学中有效的治疗方式,主要分为干细胞治疗和免疫细胞治疗。细胞治疗在器官移植中已取得显著的治疗效果。本文以肾脏移植为例,讨论如何利用细胞治疗调节器官移植免疫平衡,延长移植器官和患者的生命力,为器官移植耐受诱导和维持提供新的见解。

【关键词】 细胞治疗 肾脏移植 免疫细胞

【中图分类号】 R392.4 【文献标识码】 A 【文章编号】 1671-2587(2022)06-687-06

Application Prospect of Cell Therapy in Kidney Transplantation LI Yang, RONG Rui-ming. Blood Transfusion Department of Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200032

【Abstract】 Organ transplantation can be carried out to prolong their lives when patients get end-stage organ failure. However, organ structure and function damage and immune rejection after transplantation impair patients' survival time and quality. Cell therapy has been widely accepted as an effective way in regenerative medicine and it is mainly divided into stem cell therapy and immune cell therapy. Cell therapy has achieved significant therapeutic effect in organ transplantation. Taking kidney transplantation as an example, this paper will discuss how to regulate the immune balance of organ transplantation and prolong the vitality of transplanted organs and patients by cell therapy. These will provide new insights for the induction and maintenance of organ transplantation tolerance.

【Key words】 Cell therapy Kidney transplantation Immune cells

器官移植是终末期器官衰竭的重要治疗方法之一,但移植术后的器官结构功能损伤和免疫排斥反应影响患者生存时长和质量。同时,部分受者在移植后会患有代谢性疾病(糖尿病、高血压、高血脂)影响预后^[1]。免疫抑制剂的应用虽可改善肾移植患者1年生存期,但移植物的长期存活率并没有得到提高^[2]。全身应用免疫抑制剂会显著降低受者自身免疫功能并破坏肿瘤免疫监视机制,增加致命感染风险,诱发心血管疾病和恶性肿瘤^[3]。近年来,细胞治疗方兴未艾,细胞治疗在移植免疫中的研究及潜在价值日益受到重视。

细胞治疗是指利用功能性细胞的特性,采用体内外获取/扩增、特殊培养等处理后,使这些细胞具

有增强免疫、靶向杀死病原体 and 有害细胞、促进组织器官再生和机体康复等治疗效果。细胞治疗本质上是给患者输注血液有效成分,是输血医学的潜在拓展方向。从血液/骨髓中分离提取具有特定生物学特点的细胞,如间充质(mesenchymal stem cells, MSCs)/造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)、髓系来源的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)、调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)等^[4-7],可以用于实体器官移植患者的治疗,促进输血和器官移植学科的融合发展。美国血液与生物治疗协会(AABB)已将传统输血、细胞治疗、患者血液管理三大部分置于并重的状态,因此在输血医学领域加强细胞治疗研究是其发展趋势,值得国内输血同行借鉴。目前国内临床上血液成分单采治疗技术^[8]、富血小板血浆(platelet rich plasma, PRP)治疗^[9]等开展已为输血科介入细胞治疗领域开辟了道路。

目前细胞治疗临床应用研究更多集中在肿瘤患者治疗中,如造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)、嵌合抗原受体T细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T)治疗血液系统疾病和实体肿瘤等^[10-11]。随着研究的深入,越来越多非肿瘤性疾

DOI: 10.3969/j.issn.1671-2587.2022.06.002

*本课题受国家重点研发计划项目(No.2018YFA0107501)和国家自然科学基金面上项目(No.81970646)资助

作者单位: 200032 上海, 复旦大学附属中山医院输血科(李杨, 戎瑞明); 复旦大学附属中山医院上海市器官移植重点实验室(戎瑞明)

作者简介: 李杨(1992-), 女, 技师, 硕士, 主要从事输血医学研究工作, (E-mail) li.yang2@zs-hospital.sh.cn。

通信作者: 戎瑞明, 男, 教授, 博士, 主要从事输血医学和器官移植研究工作, (E-mail) rong.ruiming@zs-hospital.sh.cn。

病(器官移植^[12]、自身免疫性疾病^[13]等)成为细胞治疗的适应证。

本文将以肾脏移植为例,探讨细胞治疗在器官移植中的应用前景,细胞治疗有望实现肾移植受者的移植长期存活和更低感染概率,使受者免疫抑制剂使用量减到最低甚至脱离使用,从而实现针对移植物的特异性免疫耐受。

1 抑制炎症反应,减轻急性肾损伤 急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)常见病因包括缺血再灌注损伤(ischemia reperfusion injury, IRI)^[14]、药物(顺铂、甲氨蝶呤、万古霉素)毒性^[15]、脓毒症^[16]、梗阻性肾病^[17]等。AKI是肾移植失败的危险因素,在移植早后期均可出现,造成移植功能延迟(delayed graft function, DGF)或急性恶化,且DGF风险率受AKI分期影响。与器官移植相关的最重要的AKI是由IRI导致,肾小管上皮细胞(tubular epithelial cells, TECs)损伤和炎症反应是IRI的核心环节。

MSCs是一类多能性干细胞,可分泌多种细胞因子:包括趋化因子、抑炎因子和生长因子,具有免疫调节的功能。当MSCs迁移到损伤部位,可以与炎症微环境相互作用,微环境中的炎症因子可以影响MSCs的旁分泌效果,如蛋白、核酸和脂质等, MSCs也可借助自身分泌释放胞外囊泡或细胞因子调控炎症反应的发生发展。我们的研究发现MSCs可以减轻肾IRI^[18]。刘必成等^[19]报道人MSCs分泌出富含miR-125b-5p囊泡可优先靶向受损的TECs并抑制P53蛋白表达,从而缓解细胞周期阻滞和凋亡。另外,可向肾谱系分化并形成体外三维肾小管结构的胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)和诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)、成人肾干细胞也可作为理想的治疗候选细胞^[20-22]。

AKI期间释放的损伤相关分子模式和病原体相关分子可以激活免疫系统,传导下游效应,如产生促炎/趋化因子, NK细胞/巨噬细胞等活化,递呈抗原引发排斥反应。因此,靶向免疫分子及细胞也是减轻AKI的策略之一。研究表明免疫负性调节细胞(MDSCs和Tregs)也参与调节AKI。YAN等^[23]研究发现G-CSF通过诱导MDSCs减轻肾缺血再灌注损伤。Foxp3⁺ Tregs细胞参与缺血性急性肾损伤的修复^[24]。此外, MSCs与免疫细胞的交互作用在抑炎和保护AKI中起到重要作用。单核细胞样髓系来源的抑制性细胞(monocyte like myeloid-derived suppressor cells, M-MDSCs)来源的IL-15可以抑制TGF- β 1诱导

的MSCs向肌成纤维细胞分化,这种作用是通过Ras-ERK1/2-Smad2/3信号通路介导的^[25]。SONG等^[26]报道MSCs经过IL-1 β 预处理,通过调节miR-146a诱导巨噬细胞向M2表型(M2表型为选择性活化的巨噬细胞,具有抗炎作用)分化,强化了免疫调节功能,更好地对急性肾损伤起保护作用。我们发现MSCs通过分泌SOS蛋白(一种鸟苷酸交换因子)可以促进Tregs分化、趋化和免疫抑制功能增强——赋能调控免疫微环境(未发表)。TAN等报道自体MSCs通过抑制T细胞增殖和单核细胞分化,并调节NK细胞和B细胞功能发挥免疫抑制的作用,应用于活体供肾移植,与抗IL-2受体抗体诱导相比,可降低急性排斥反应的发生率,同时降低机会性感染的风险^[27]。

由此可见,干细胞(MSCs、ESCs、iPSCs)及其衍生物、MDSCs、Tregs在抑制炎症反应,减轻急性肾损伤中都发挥了重要作用。不同类型细胞的交互影响(协同或拮抗)也为细胞治疗在肾移植中的临床应用提供了新的可能。

2 抗排斥反应,诱导免疫耐受 同种异体免疫排斥是肾移植后的一个重要并发症,可由T细胞或抗体介导。细胞免疫排斥反应以T细胞和巨噬细胞浸润为主,体液免疫排斥反应涉及MHC分子识别和补体系统激活。通过输注免疫细胞调节患者体内免疫微环境,控制和降低移植器官损伤引发的固有免疫反应和供受体刺激诱导的适应性免疫应答,可以提高移植器官的存活率。目前已证实Tregs、MDSCs和HSCs在抗肾移植排斥反应、诱导免疫耐受中发挥了一定的作用。

Tregs被认为是免疫耐受的核心,也是器官移植免疫耐受形成的原因和标志。CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Tregs是Tregs中最重要功能性亚群, Foxp3表达和功能稳定可帮助Tregs产生抗炎性细胞因子、调节抗原提呈细胞(antigen presenting cells, APCs)功能、消耗生长因子、破坏代谢途径和诱导免疫细胞凋亡^[28-29]。供者抗原或者受者APCs可驱动预存体内的Tregs扩增,但数量较少,不足以抗衡诱导移植排斥反应的免疫细胞^[30],因此需要输注外源性Tregs或移植前输注同种抗原,以扩增或诱导特异性Tregs,将受体的免疫系统转向接受同种异体移植。一项天然调节性Tregs细胞(nTregs)应用于肾移植受者的I/IIa期临床试验显示,治疗组的患者中有8例(8/11, 73%) T细胞活化被抑制,实现了稳定的单药免疫抑制治疗,而对照组仍接受标准的双联或三联免疫抑制药物^[31]。另一项研究显示,给肾移植小鼠输注人工诱导的

CD4⁺CD25⁺Tregs细胞(iTregs)降低了循环供体特异性抗体的水平和移植物内抗体沉积,减少了CD4⁺T细胞、CD8⁺IFN- γ ⁺细胞、NK细胞、B细胞和M1表型巨噬细胞(经典活化的巨噬细胞,具有促炎作用)在炎性部位的浸润^[32]。

Tregs的体外编辑与回输是诱导肾移植免疫耐受很具有吸引力的新研究方向。仿照CAR-T细胞治疗思路,扩增经过基因工程改造以表达识别靶抗原的合成受体(CAR)的多克隆Tregs,如HLA-A2 CAR,已被应用于临床试验^[33]。HLA-A2是大多数种族尤其是亚洲人共有的主要组织相容性抗原,A2-CARTregs能特异性抑制HLA-A2抗原激活,而不会引发相关细胞因子激活,对异种皮肤移植的效果明显好于多克隆Tregs^[33]。另外,通过A2-CAR激活修饰nTregs导致其信号传导、增殖和免疫抑制功能增强,但细胞表型和表观遗传学的稳定性不受影响^[34]。CAR-Tregs提高了诱导免疫耐受的特异性,避免受者免疫抑制过低和易患肿瘤风险,已成为治疗肾脏移植排斥反应和诱导免疫耐受的新策略。

MDSCs是具有抗炎和免疫抑制功能的未成熟的髓样细胞群。MDSCs在建立肾移植免疫耐受过程中的作用日渐被认识。MDSCs免疫抑制机制多样^[35-37]:可抑制T细胞、B细胞增殖,促进T细胞凋亡;通过TGF- β 和IFN- γ 使NK细胞数量减少,功能失活;上调血红素氧合酶1的表达,抑制树突状细胞(dendritic cells, DCs)成熟,促进IL-10生成并具有细胞保护作用;通过细胞间作用(CD40/CD40L)和细胞因子(IL-10, TGF- β 及IFN- γ)调节CD4⁺T细胞,诱导Tregs生成。有文献报道,相比单次大量回输MDSCs,少量多次输注更利于免疫抑制作用的发挥^[38]。在肾脏移植模型中,MDSCs抑制效应T细胞的增殖,并以接触依赖的方式诱导细胞凋亡,不影响Treg功能^[39]。而在临床研究方面,LUAN等^[40]研究发现肾移植受者体内CD11b⁺CD33⁺HLA-DR-MDSCs增多,并且MDSCs累积与Tregs的增加呈线性相关。

循环单核细胞HLA-DR密度被用作肾移植过继细胞疗法(adoptive cell therapy, ACT)试验中的安全标志物,接受泼尼松龙治疗的肾移植受者HLA-DR密度降低,与单核细胞源性MDSCs的积聚有关,依据随访结果,受者HLA-DR密度过低,患恶性肿瘤几率高^[41]。另外,肾移植受者患皮肤鳞状细胞癌的风险上升也与MDSCs数量增加有关^[42]。说明MDSCs不仅与移植耐受有关,而且与肿瘤免疫监测有关。未来需要更多研究来评估肾移植受者MDSCs水平升高的预后

价值和临床意义。

HSCs是诱导肾脏移植免疫耐受较早得到临床验证的细胞之一。我们早在2009年就开展了供者HSCs输注联合肾移植的国际注册临床研究(注册号:ChiCTR-TNC-09000399),发现患者术后Tregs比例增加,出现一过性嵌合体并减少了免疫抑制剂的用量,表明成功诱导了部分免疫耐受。目前已发现HSCs可通过供者反应性克隆清除、共刺激信号阻断、诱导嵌合体^[43]、促进调节细胞分化^[44]等机制诱导供者特异性免疫耐受。西北大学LEVENTHAL团队对8名HLA不相合肾病患者进行肾移植联合HSCs输注,移植术前注射氟达拉滨(days-4, -3, 和-2)和200-cGy全身照射(days-1)以清除受体免疫系统,术后第一天输注CD34⁺供者HSCs,同时输注辅助细胞取得了更好的诱导免疫耐受效果,5名受试者体内产生了长期的嵌合体并完全撤除了免疫抑制剂^[45]。由此可见,在移植受者体内建立持久的高浓度供体嵌合体对HSCs发挥功能性的免疫抑制作用有重要意义。

3 减轻纤维化 肾移植引发的氧化炎症损伤和细胞/抗体介导免疫排斥反应,最终导致肾间质纤维化和肾小管萎缩。肾纤维化是所有慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)包括移植肾失功的共同结局。研究表明MSCs与肾纤维化关系密切。不同来源的MSCs(脂肪来源MSCs、骨髓来源MSCs、胚胎干细胞)对肾纤维化都有一定的修复作用^[46-49]。MSCs的治疗剂型和是否与其他药物联合使用影响肾纤维化的治疗效果。与未治疗组和静脉注射MSCs组相比,细胞片剂的MSCs存活率更高,分泌HGF和VEGF更持久,显著抑制肾功能障碍、微血管损伤和纤维化^[50]。骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BM-MSCs)联合低剂量FK506可以改善免疫抑制功能,有效减少移植肾的慢性退行性改变和钙调神经磷酸酶抑制剂对移植肾结构的毒性作用^[51]。此外,肾损伤后炎症微环境的MSCs(内源性MSCs)发生活化,通过旁分泌和赋能方式,并根据组织炎症强度直接调节免疫反应。本课题组在IRI诱导的肾纤维化组织中发现,肾组织驻留MSCs向肌成纤维细胞分化的现象,这种现象可被M-MDSCs通过Ras-Erk1/2-Smad2/3信号通路抑制^[25]。基于外源性MSCs来源广、获取方便、免疫原性低、不良反应低等优点而受到重视,外源性MSCs的输注或靶向递送基因或分子可达到修复损伤组织的目的。而如何调控炎症微环境的MSCs,避免过度纤维化是修复肾组织结构的关键。

最近,免疫细胞在肾纤维化中的治疗效果也

得到了证实。QIU等在单侧输尿管梗阻 (unilateral ureteral obstruction, UUU) 诱导的小鼠肾纤维化模型中发现过继转移MDSCs或GM-CSF预处理可有效改善细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 沉积, 有效延缓肾小管间质纤维化, 促进肾脏Tregs浸润, 同时下调Th1细胞 (一种辅助性T淋巴细胞) [52]。从肾损伤、再生到纤维化, 免疫反应变化错综复杂, 不同免疫细胞在肾损伤后的急性慢性发病机制中发挥着不同作用。早期Tregs扩增不仅保护肾脏免受初始损伤, 还可防止晚期肾纤维化的发展。同时, Tregs细胞可以调节巨噬细胞表型和功能, 以控制炎症和促进修复。不同MDSCs亚型的免疫抑制调控机制有所差异。MDSCs, 尤其是粒细胞样髓系来源的抑制性细胞 (granulocyte like myeloid-derived suppressor cells, G-MDSCs), 在慢性肾脏炎症和纤维化期间积聚在肾脏中, 通过控制效应T细胞、DC和巨噬细胞的过度扩增, 抑制肾脏炎症和纤维化。基于此, 确定肾损伤后急性慢性阶段的Tregs和MDSCs异质性, 利于提供有针对性的肾纤维化细胞治疗策略。

4 展望 现阶段, 细胞治疗在肾移植中的应用场景主要集中在以下3个方面: (1) 抑制炎症反应, 减轻急性肾损伤; (2) 抗排斥反应, 诱导免疫耐受; (3) 减轻纤维化。细胞治疗的临床疗效存在较大的个体化差异, 原因可能与多种因素有关, 包括患者临床状况及细胞治疗时间点、治疗细胞的来源和剂量、扩增和改造, 细胞产品半衰期和体内动力学等。考虑到当前细胞治疗在器官移植临床应用过程中的切实问题和移植免疫学的发展, 我们展望未来细胞治疗在器官移植中的应用将在以下几个方面有所偏重与突破: (1) 进一步深入研究并明确不同细胞治疗调节器官移植免疫平衡的机制; (2) 明确器官移植前后细胞治疗时机、给药方式; (3) 提供稳定、安全和有效的细胞产品, 降低移植受者感染和患癌风险; (4) 建立统一严苛的质量标准以实现产品品质的一致性, 包括规范生产工艺、提高技术/研究人员操作熟练程度、加强微生物检测。同时, 个体化治疗是细胞疗法取得更好治疗效果的必由之路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] PHILLIPS S, HEUBERGER R. Metabolic disorders following kidney transplantation[J]. J Ren Nutr, 2012, 22(5): 451-460. e451.
- [2] 赵海涛, 刘致中. 肾移植前免疫诱导治疗的进展[J]. 临床泌尿外科杂志, 2013, 28(03): 233-238.
- [3] ALLISON T L. Immunosuppressive therapy in transplantation[J]. Nurs Clin North Am, 2016, 51(1): 107-120.
- [4] NI X H, WANG Q, GU J, et al. Clinical and basic research progress on treg-induced immune tolerance in liver transplantation[J]. Front Immunol, 2021, 12: 535012.
- [5] YANG F, LI Y, WU T T, et al. NF- α -induced M-MDSCs promote transplant immune tolerance via nitric oxide[J]. J Mol Med (Berl), 2016, 94(8): 911-920.
- [6] ISSA F, STROBER S, LEVENTHAL J R, et al. The fourth international workshop on clinical transplant tolerance[J]. Am J Transplant, 2021, 21(1): 21-31.
- [7] PODESTÀ M A, REMUZZI G, CASIRAGHI F. Mesenchymal stromal cell therapy in solid organ transplantation[J]. Front Immunol, 2021, 11: 618243.
- [8] LAUKOVÁ L, WEISS R, SEMAK V, et al. Desialylation of platelet surface glycans enhances platelet adhesion to adsorbent polymers for lipoprotein apheresis[J]. Int J Artif Organs, 2021, 44(6): 378-384.
- [9] DONG C L, ZHAO C, WANG F. Clinical benefit of high tibial osteotomy combined with the intervention of platelet-rich plasma for severe knee osteoarthritis[J]. J Orthop Surg Res, 2022, 17(1): 405.
- [10] OBEROI S, ROBINSON P D, CATAUDELLA D, et al. Physical activity reduces fatigue in patients with cancer and hematopoietic stem cell transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2018, 122: 52-59.
- [11] STAUDT R E, CARLSON R D, SNOOK A E. Targeting gastrointestinal cancers with chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy[J]. Cancer Biol Ther, 2022, 23(1): 127-133.
- [12] MORATH C, SCHMITT A, ZEIER M, et al. Cell therapy for immunosuppression after kidney transplantation[J]. Langenbecks Arch Surg, 2015, 400(5): 541-550.
- [13] GOSWAMI T K, SINGH M, DHAWAN M, et al. Regulatory T cells (Tregs) and their therapeutic potential against autoimmune disorders - Advances and challenges[J]. Hum Vaccin Immunother, 2022, 18(1): 2035117.
- [14] PEFANIS A, IERINO F L, MURPHY J M, et al. Regulated necrosis in kidney ischemia-reperfusion injury[J]. Kidney Int, 2019, 96(2): 291-301.
- [15] PERAZELLA M A. Drug-induced acute kidney injury: diverse mechanisms of tubular injury[J]. Curr Opin Crit Care, 2019, 25(6): 550-557.
- [16] CHANG Y M, CHOU Y T, KAN W C, et al. Sepsis and acute kidney injury: a review focusing

- on the bidirectional interplay[J]. *Int J Mol Sci*,2022,23(16):9159.
- [17] CHÁVEZ-IÑIGUEZ J S, NAVARRO-GALLARDO G J, MEDINA-GONZÁLEZ R, et al. Acute kidney injury caused by obstructive nephropathy[J]. *Int J Nephrol*,2020,2020:8846622.
- [18] 邱月,戚贵生,杨橙,等. 不同时间输注骨髓间充质干细胞对大鼠肾脏缺血再灌注损伤的影响[J]. *中华器官移植杂志*,2012,33(4):246-249.
- [19] CAO J Y, WANG B, TANG T T, et al. Exosomal miR-125b-5p deriving from mesenchymal stem cells promotes tubular repair by suppression of p53 in ischemic acute kidney injury[J]. *Theranostics*,2021,11(11):5248-5266.
- [20] BUZHOR E, OMER D, HARARI-STEINBERG O, et al. Reactivation of NCAM1 defines a subpopulation of human adult kidney epithelial cells with clonogenic and stem/progenitor properties[J]. *Am J Pathol*,2013,183(5):1621-1633.
- [21] TAKASATO M, ER P X, BECROFT M, et al. Directing human embryonic stem cell differentiation towards a renal lineage generates a self-organizing kidney[J]. *Nat Cell Biol*,2014,16(1):118-126.
- [22] LAM A Q, FREEDMAN B S, MORIZANE R, et al. Rapid and efficient differentiation of human pluripotent stem cells into intermediate mesoderm that forms tubules expressing kidney proximal tubular markers[J]. *J Am Soc Nephrol*,2014,25(6):1211-1225.
- [23] YAN J J, RYU J H, PIAO H L, et al. Granulocyte colony-stimulating factor attenuates renal ischemia-reperfusion injury by inducing myeloid-derived suppressor cells[J]. *J Am Soc Nephrol*,2020,31(4):731-746.
- [24] GANDOLFO M T, JANG H R, BAGNASCO S M, et al. Foxp3⁺ regulatory T cells participate in repair of ischemic acute kidney injury[J]. *Kidney Int*,2009,76(7):717-729.
- [25] CHEUK Y C, XU S H, ZHU D, et al. Monocytic myeloid-derived suppressor cells inhibit myofibroblastic differentiation in mesenchymal stem cells through IL-15 secretion[J]. *Front Cell Dev Biol*,2022,10:817402.
- [26] LO SICCO C, REVERBERI D, BALBI C, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles as mediators of anti-inflammatory effects:endorsement of macrophage polarization[J]. *Stem Cells Transl Med*,2017,6(3):1018-1028.
- [27] TAN J M, WU W Z, XU X M, et al. Induction therapy with autologous mesenchymal stem cells in living-related kidney transplants:a randomized controlled trial[J]. *JAMA*,2012,307(11):1169-1177.
- [28] CLARK F J, GREGG R, PIPER K, et al. Chronic graft-versus-host disease is associated with increased numbers of peripheral blood CD4⁺CD25^{high} regulatory T cells[J]. *Blood*,2004,103(6):2410-2416.
- [29] SAKAGUCHI S, MIYARA M, COSTANTINO C M, et al. FOXP3⁺ regulatory T cells in the human immune system[J]. *Nat Rev Immunol*,2010,10(7):490-500.
- [30] CRELLIN N K, GARCIA R V, HADISFAR O, et al. Human CD4⁺ T cells express TLR5 and its ligand flagellin enhances the suppressive capacity and expression of FOXP3 in CD4⁺CD25⁺ T regulatory cells[J]. *J Immunol*,2005,175(12):8051-8059.
- [31] ROEMHILD A, OTTO N M, MOLL G, et al. Regulatory T cells for minimising immune suppression in kidney transplantation:phase I/IIa clinical trial[J]. *BMJ*,2020:m3734.
- [32] LIAO T, XUE Y, ZHAO D, et al. In Vivo Attenuation of Antibody-Mediated Acute Renal Allograft Rejection by Ex Vivo TGF-beta-Induced CD4(+)Foxp3(+) Regulatory T Cells[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1334.
- [33] BOARDMAN D A, PHILIPPEOS C, FRUHWIRTH G O, et al. Expression of a chimeric antigen receptor specific for donor HLA class I enhances the potency of human regulatory T cells in preventing human skin transplant rejection[J]. *Am J Transplant*,2017,17(4):931-943.
- [34] NOYAN F, ZIMMERMANN K, HARDTKE-WOLENSKI M, et al. Prevention of allograft rejection by use of regulatory T cells with an MHC-specific chimeric antigen receptor[J]. *Am J Transplant*,2017,17(4):917-930.
- [35] GABRILOVICH D I, NAGARAJ S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system[J]. *Nat Rev Immunol*,2009,9(3):162-174.
- [36] PAN P Y, MA G, WEBER K J, et al. Immune stimulatory receptor CD40 is required for T-cell suppression and T regulatory cell activation mediated by myeloid-derived suppressor cells in cancer[J]. *Cancer Res*,2010,70(1):99-108.
- [37] DE WILDE V, VAN ROMPAEY N, HILL M, et al. Endotoxin-induced myeloid-derived suppressor cells inhibit alloimmune responses via heme oxygenase-1[J]. *Am J Transplant*,2009,9(9):2034-2047.
- [38] KOEHN B H, APOSTOLOVA P, HAVERKAMP J M, et al. GVHD-associated, inflammasome-mediated loss of function in adoptively transferred myeloid-derived suppressor cells[J]. *Blood*,2015,126(13):1621-1628.
- [39] DUGAST A S, HAUDEBOURG T, COULON F, et al.

- Myeloid-derived suppressor cells accumulate in kidney allograft tolerance and specifically suppress effector T cell expansion[J]. *J Immunol*, 2008, 180(12):7898-7906.
- [40] LUAN Y, MOSHEIR E, MENON M C, et al. Monocytic myeloid-derived suppressor cells accumulate in renal transplant patients and mediate CD4⁽⁺⁾ Foxp3⁽⁺⁾ Treg expansion[J]. *Am J Transplant*, 2013, 13(12):3123-3131.
- [41] BOTTOMLEY M J, HARDEN P N, WOOD K J, et al. Dampened inflammatory signalling and myeloid-derived suppressor-like cell accumulation reduces circulating monocytic HLA-DR density and may associate with malignancy risk in long-term renal transplant recipients[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:901273.
- [42] HOCK B D, MACKENZIE K A, CROSS N B, et al. Renal transplant recipients have elevated frequencies of circulating myeloid-derived suppressor cells[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(1):402-410.
- [43] STARZL T E, DEMETRIS A J, MURASE N, et al. Cell migration, chimerism, and graft acceptance[J]. *Lancet*, 1992, 339(8809):1579-1582.
- [44] REISNER Y, GUR H, REICH-ZELIGER S, et al. Hematopoietic stem cell transplantation across major genetic barriers: tolerance induction by megadose CD34 cells and other veto cells[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2005, 1044:70-83.
- [45] LEVENTHAL J, ABECASSIS M, MILLER J, et al. Chimerism and tolerance without GVHD or engraftment syndrome in HLA-mismatched combined kidney and hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(124):124ra28.
- [46] ZHAO Y, ZHU X Y, SONG T R, et al. Mesenchymal stem cells protect renal tubular cells via TSG-6 regulating macrophage function and phenotype switching[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2021, 320(3):F454-F463.
- [47] LUIZ R, RAMPASO R R, DOS SANTOS A A C, et al. BM-MSC-derived small extracellular vesicles (sEV) from trained animals presented nephroprotective potential in unilateral ureteral obstruction model[J]. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*, 2021, 27:e20200187.
- [48] YANG C C, SUNG P H, CHEN K H, et al. Valsartan- and melatonin-supported adipose-derived mesenchymal stem cells preserve renal function in chronic kidney disease rat through upregulation of prion protein participated in promoting PI3K-Akt-mTOR signaling and cell proliferation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 146:112551.
- [49] Siddiqi S, Klomjit N, Jiang K, et al. Efficacy of human embryonic stem cells compared to adipose tissue-derived human mesenchymal stem/stromal cells for repair of murine post-stenotic kidneys[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2022:2022 Sep 1.
- [50] IMAFUKU A, OKA M, MIYABE Y, et al. Rat mesenchymal stromal cell sheets suppress renal fibrosis via microvascular protection[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2019, 8(12):1330-1341.
- [51] HUUSKES B M, WISE A F, COX A J, et al. Combination therapy of mesenchymal stem cells and serelaxin effectively attenuates renal fibrosis in obstructive nephropathy[J]. *FASEB J*, 2015, 29(2):540-553.
- [52] QIU Y, CAO Y R, TU G W, et al. Myeloid-derived suppressor cells alleviate renal fibrosis progression via regulation of CCL5-CCR5 axis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:698894.

(收稿日期: 2022-09-15)

(本文编辑: 王慧茹)