

肝脏移植耐受及其抗原递呈细胞相关作用的研究进展

汪艳, 高毅

■背景资料

肝脏特有的免疫学特性表现在其生理和病理过程的各个方面, 已成为肝脏学研究一个新的分支和热点. 本文主要侧重于对肝脏的耐受调节作用, 尤其是在移植医学中表现的免疫调节作用进行介绍, 并以肝脏抗原递呈细胞为主, 对肝脏免疫耐受调节作用的机制研究进展, 以及其中尚存在的问题进行论述.

汪艳, 高毅, 南方医科大学珠江医院普外科 广东省广州市 510282

广东省自然科学基金重点资助项目, No. 037055

通讯作者: 高毅, 510282, 广东省广州市, 南方医科大学珠江医院普外科, gaoyi6146@163.com

电话: 020-61643210

收稿日期: 2005-11-23 接受日期: 2006-02-11

摘要

免疫排斥反应是移植器官组织最终能否成活的最大障碍. 解决此问题最理想的方法是诱导特异性免疫耐受. 肝脏除了有代谢消化功能外, 还能够处理外来抗原并诱导机体对其产生特异性免疫耐受反应, 尤其是在移植耐受中表现出了独特作用. 目前相关机制研究发现, 除了特殊的微环境外, 肝脏还拥有大量的驻留和非驻留型抗原提呈细胞参与内部免疫反应. 肝脏抗原递呈细胞在移植耐受诱导过程中占有重要地位.

关键词: 肝脏; 抗原递呈细胞; 移植耐受

汪艳, 高毅. 肝脏移植耐受及其抗原递呈细胞相关作用的研究进展. 世界华人消化杂志 2006;14(6):600-606

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/600.asp>

0 引言

器官移植是目前解决肾脏、肝脏、心脏以及肺脏等器官终末期疾病的主要治疗手段之一. 历经50 a的发展, 移植外科技术和现代免疫抑制药物治疗都取得了重大的发展, 由于急性排斥反应的发生而造成器官丢失的情况已明显减少. 但是人们对于慢性排斥反应的控制还是显得无能为力. 术后, 移植器官会逐渐因慢性排斥反应性血管病变, 以及免疫抑制剂长期使用引起的毒性反应和心血管疾病等原因而进入终末期状态, 宿主将面临再次移植甚至死亡. 耐受是相对于排斥的另一免疫学现象, 他是指免疫系统对某抗原发生特异性的不反应. 目前移植医学中免疫耐受的概念为: 在缺乏外源性免疫抑制的情况下移植物被受体接受而长期存活^[1]. 如果能建立受体对移植物的免疫耐受, 以上问题就会得以解决: 他可以阻止排斥反应的发生, 进而可

以减少免疫抑制药物的使用, 避免药物毒性作用; 他不影响受体免疫系统对其他抗原产生正常反应, 这样可以避免继发感染和肿瘤的发生等. 因此, 解决移植排斥问题, 建立受体对移植物的免疫耐受是理想的、也是最终必行的治疗方向.

1 诱导免疫耐受的现有方案

诱导免疫耐受, 即通过某种方式重新调整机体免疫系统, 使受体免疫系统对移植物抗体特异性不识别. 根据理论依据的不同可分为两大类方式: 一类是根据中央耐受理论设计的诱导方式, 其中最为广泛研究的是利用供体骨髓移植制造嵌合状态以获得供体器官耐受^[2]. 基于此设想和动物实验基础, 国内外开展了骨髓联合其他器官移植的临床研究, 诱导结果报道不一, 其中情况包括同时获得嵌合与耐受^[3], 获得嵌合但未同时获得耐受^[4], 获得耐受但未获得持续稳定的嵌合^[5], 以及两者都未获得^[6]. 其直接原因可能与各研究单位采用不同具体方案有关^[7]. 而且, 这种诱导形式对于迄今仍占移植器官大多数来源的尸体供器官不适用. 另一类是外周耐受诱导方案, 其中研究较广泛的是阻断T细胞抗原识别共刺激信号^[8], 此类研究在动物实验中获得了延长移植物存活时间的效果. 但由于针对主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex, MHC)这类有着极丰富遗传多样性的抗原, 人体T细胞中有相当高比例(约0.1%-10%)的克隆^[9]能够迅速发生识别并激活, 产生一系列复杂的免疫反应, 显而易见仅阻断其中几个共刺激通路不能完全解决临床移植耐受的问题. 所以, 在临床实验中, 他必须选择性与免疫抑制剂联合使用以控制排斥反应; 其他方案还有体内诱导扩增调节性T细胞^[10], 树突状细胞诱导耐受^[11]等, 目前研究仅在啮齿类动物实验取得进展, 大动物乃至临床实验的安全性和有效性还有待观察. 总之, 由于问题本身的复杂性以及来自研究具体方式的多变性等种种原因, 至今所取得的进展尚不如人们预想中的顺利.

2 肝脏特有的免疫耐受现象

2.1 肝脏对生理抗原表现出耐受现象 事实上, 接触大量外来抗原的情况在体内的正常生理状态下也是始终存在的. 针对这些外来抗原的耐受现象集中特异地表现于肝脏. 已知, 来自消化道的血液中有大量的异源性物质, 包括大分子多肽、多糖以及由寄居于消化道的细菌微生物产生的可以引起炎症反应的各种毒素代谢物. 而肝脏在血循环中的位置特殊: 就人体来说, 每日有超过2 000 L血流经肝固有动脉和门静脉双重血供通过肝脏, 其中包括了几乎全部的来自消化道的血液; 外周白血细胞每日经过肝脏的次数平均超过300次. 这些基本生理数据表明了, 肝脏是机体免疫系统直接与外来抗原性物质发生密切接触的特殊部位. 理论上认为, 肝脏内部以及全身都会发生严重的持续的免疫反应. 但事实并非如此, 在正常生理状况下, 肝脏并不会对此发生炎症反应, 整个机体的免疫系统对其内部流经的抗原性物质也“视而不见”, 即表现为肝脏诱导机体对这些抗原性物质产生了免疫耐受.

2.2 肝脏在移植免疫中表现的耐受现象 肝脏不仅可以诱导对外来抗原的免疫耐受, 大量研究表明, 肝脏在移植耐受方面也表现了特殊的作用. 1965年Garnier *et al*^[12]首次发现, 在未使用免疫抑制剂的情况下, 远系遗传关系的猪之间进行肝移植, 一些移植物可以长期存活. 该现象随后被广泛证明^[13-15]. 这些研究还发现, 接受了供体肝的受体可明显延长原供体其他移植物, 如小肠、皮肤的存活时间, 但对于来自第三者的其他移植物仍有明显排斥作用, 表明肝脏有诱导受体对供体抗原产生特异性免疫耐受的能力. 该现象同样出现在大鼠^[16-17]和小鼠^[18]肝移植实验研究中.

人类器官移植治疗也有类似情况. 相对于肾脏、心脏等其他移植器官, 虽然都需要使用免疫抑制剂, 但肝脏表现出明显的免疫调节作用. 如目前已共知的, HLA配型相合情况并不是影响移植肝脏长期存活的主要决定因素^[19]; ABO血型不合常常会加速对移植肾脏和心脏排斥反应, 而在肝脏移植中却很难见到^[20]; 移植肝脏通常对体液免疫排斥反应有抵抗力. 因此, 较肾移植中, 由于受者体内已有抗供者的移植物抗体存在而造成超急性排斥反应的情况, 在肝移植则很少发生^[19]; 肝移植因慢性排斥反应造成移植物丢失的情况也较其他器官为少^[21]; 肝

移植患者停用免疫抑制剂后长期存活的文献报道相对较丰富全面^[22].

与肝脏有关的耐受现象不仅表现于肝脏移植中免疫排斥反应低以及出现供体特异性免疫耐受, 人们还发现, 预先经门静脉给予供体脾细胞, 或者将移植器官灌流血管引流至门脉系统, 可以减轻受体对同种异基因移植入皮肤、肝脏、小肠等的排斥反应, 延长存活时间, 甚至诱导免疫耐受^[23]. 这些研究的基本思路是利用肝脏的特殊免疫学作用, 通过门静脉通路, 诱导供体特异性免疫耐受. 该模型与其他模拟机体自我免疫耐受机制的模型相比, 显然具有简单可行、效果确切明显、更接近机体生理特点等优势.

那么, 肝脏的免疫学特性有什么作用基础, 他诱导机体对非自我抗原产生耐受的机制是什么? 作为供体时, 他诱导机体对其产生耐受的机制又是什么? 关键环节在哪里? 如何利用其特点更高效地诱导耐受? 对以上问题的深入探讨不仅对于肝脏移植研究本身有重要意义, 而且对解决如何控制排斥反应建立免疫耐受, 都可能会提供重要的新思路和新策略.

3 肝脏抗原递呈细胞可以作为其耐受现象研究的着眼点之一

经由肝脏出现的耐受现象显示肝脏必然存在关键的内部免疫调节机制. 关于肝脏组成的细胞学研究揭示了肝脏特殊免疫学特性的基础. Kita *et al*^[24]报道, 肝脏中占细胞总数70%-80%的肝细胞组成了肝实质, 肝脏非实质细胞占20%-30%. 非实质细胞的组成分别为: 淋巴细胞25%, 枯否氏细胞(kupffer cell, KC)接近20%, 肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cells, LSEC)50%, 胆管细胞5%, 其他还有少量肝星形细胞、树突状细胞(dendritic cell, DC)等. 对于其中免疫细胞的研究还发现, 各类细胞及其亚型的比例都与外周血中的情况有很大的差异^[24-25]. 目前研究^[26-27]认为: 除了胆管细胞, 其余细胞群几乎都有明确免疫学功能, 而且有可能参与免疫耐受的诱导作用.

其中, 肝脏抗原递呈细胞(liver antigen-presenting cell, LAPC)可以作为着重研究的对象. 这是因为: (1)现代免疫学认为, 特异性免疫应答反应首先需要发生抗原识别过程: 抗原递呈细胞(antigen-presenting cell, APC)先对抗原进行吞噬处理和递呈形成MHC-抗原肽复合物, 再与表面具有特异性识别受体的同源淋巴细胞接触. 在此过程中, APC和淋巴细胞之间以双信号系统接

■ 研发前沿

本文涉及研究领域的热点问题为: 在不同生理病理状态下, 肝脏特殊免疫表现的内在调节机制. 其中又包括抗原递呈细胞的作用机制、T、B、NK等细胞的作用机制、肝脏微环境对其特殊免疫作用表现的影响等.

■创新盘点

本文的特点在于:以客观全面的角度向读者展示肝脏抗原递呈细胞在耐受作用机制研究中的最新研究观点,阅读本文可以使读者对该方面的研究有较综合的认识;考虑信息量大,本文精心选择了参考文献,使对某研究点有兴趣的读者可在其中获得准确线索。

触识别,组成所谓“免疫突触”;再加上他们共同分泌的其他信号接触,接触时间以及周围细胞因子微环境等因素,最终决定了淋巴细胞将来对抗原特异性识别反应的质量和力度^[28],也即形成免疫应答或免疫耐受。所以,对APC抗原递呈作用过程的研究可以作为特异性免疫反应机制探讨的切入点。(2)肝脏是体内最重要的代谢器官,对血液中外来抗原的吞噬、处理和免疫调节都由LAPC直接或间接参与完成。目前认为,肝脏对体内免疫系统更新代谢也起了特殊作用。对体内淋巴细胞变化的相关研究发现,抗原激活的T细胞在外周淋巴结中的数量迅速减少,而在肝脏发生汇集,其中尤其是CD8⁺T细胞选择性地停留在肝脏,发生凋亡而被吞噬^[29-31]。该现象从一个侧面再次反映了肝脏在整个机体免疫调节过程中的重要地位,另外值得注意的是,其发生的整个过程都有LAPC直接参与。通常认为童贞(naïve)T细胞只在血液和淋巴中徘徊,在淋巴器官发生预激(primary activation)和分化后才会进入非淋巴组织。研究发现,肝脏虽然不是传统的淋巴器官,却也可以对抗原特异性童贞T细胞发生预激作用,而且这一过程是在LAPC的参与下发生的^[32-34]。可以说,在与各种淋巴细胞的接触与协助的过程中,LAPC可能是肝脏内部免疫调节走向的“指挥员”。所以,了解LAPC有关作用机制,对揭示肝脏特殊的抗原处理能力,尤其是诱导机体产生对移植物特异性免疫耐受能力的根本机制有重要意义。

4 肝脏抗原提呈细胞在移植耐受反应中的作用

肝脏内可以标定为LAPC的细胞主要有三种,分别是LSEC、KC和DC。LSEC组成了肝窦的内壁;KC主要在门静脉周围以及肝窦内游走;DC主要集中在门脉区的血管和胆管周围。

4.1 KC与肝脏移植耐受的相关性研究 KC是肝脏特有的吞噬细胞之一,占全身常驻型巨噬细胞总数的80%-90%。有关KC在移植免疫反应中作用的相关研究,Perez *et al*^[35]通过门静脉注射供体血细胞诱导了心脏移植物特异性免疫耐受。其中发现,伴随着移植物存活时间延长,KC内花生四烯酸代谢水平发生变化,伴随具有免疫抑制性调节作用的前列腺素PGE₂的分泌增加;KC COX1和COX2 mRNA转录水平提高,而阻断COX1/2,则耐受现象消失。由此推测门脉注射诱导的耐受现象是由KC参与实现的。还有一些研究^[36-37]认为,KC通过表达Fas配体,诱导

激活的T细胞发生凋亡,而参与肝脏移植耐受的实现。但KC在移植肝脏中的作用也并非完全如此,因为当肝脏本身既作为外来抗原,又作为有潜在免疫调节能力的器官进入机体时,他首先面临受体免疫系统的打击,表现为各组成细胞群不同程度的功能受损以及局部强烈炎症症状;其后急性炎症逐渐消失,肝脏各组成细胞群和功能逐渐恢复;最终可能产生免疫调节作用造成免疫耐受,这其中有复杂多变的过程。所以在另一些报道中,关于KC作用机制的结论与以上观点不尽相同。Savner *et al*^[38]认为大鼠肝移植后KC可能参与了随即发生的急性排斥反应,造成移植肝急性损伤。用氯化钆预先处理供体,特异性阻断KC,则改善了移植肝脏的早期功能并延长了存活时间^[39]。Akamatsu *et al*^[40]利用脂质体包被的二氯亚甲基二磷酸盐(dichloromethylene diphosphonate)除去供肝中KC和移入的受体来源巨噬细胞,显著延长了移植存活时间。Imamura *et al*^[41]则发现,去除供体KC组与未处理KC组移植肝脏存活及肝功能情况没有统计学意义上的不同,由此认为KC对排斥反应没有重要的调节作用。Wang *et al*^[42]观察到,肝脏移植后KC表现为选择性的吞噬功能持续恶化,其功能恢复也落后于肝细胞和LSEC,这对其调节功能的正常发挥显然不利。肝脏恢复期各组成细胞群中有一些细胞由受体来源细胞替代,形成了所谓嵌合现象。有关研究^[43]以嵌合现象为主要病理活观察对象,追踪其与预后关系发现,移植后肝组织内小部分供体来源的淋巴细胞和KC一直都存在,并且连续出现受体来源的淋巴细胞和KC。但是受体来源KC的出现情况对器官存活没有显著性的预见意义,而移植后1 wk内供体来源淋巴细胞和KC比例低则与预见较高器官存活几率有一定相关性。该研究认为肝脏固有KC和其淋巴细胞对肝移植后耐受的诱导形成并不起主要作用。

4.2 DC与肝脏移植耐受的相关性研究 DC在肝脏中担当免疫监视功能。作为目前普遍公认的一种专业APC,DC能够快速反应并聚集于在发生炎症或感染的部位,捕获处理抗原后进入肝脏淋巴管道,至肝脏附属淋巴结中将抗原递呈给T和B淋巴细胞,启动免疫反应^[44]。研究^[45]认为,DC有两个发育阶段:未成熟DC,分布于外周器官组织中,表达与吞噬作用有关的受体,具有活跃的吞噬能力,但是并不表达共刺激信号分子;成熟DC,一旦接触抗原,DC发生活化,分泌DC-CK来

吸引童贞T细胞, 与T细胞接触后受到来自T细胞的信号完全成熟, 引发抗原的特异性识别反应. 不同成熟阶段、亚型以及活化信号, 决定了DC对T细胞的交叉递呈(cross presentation)作用可能产生不同的免疫反应类型^[45-46]. 如果未成熟DC提供抗原但不能同时提供促进应答反应的共刺激信号, 将引起针对此抗原的不反应状态; 成熟DC具备完整诱导免疫识别和激活应答的能力, 将可能引起炎症反应. 有报道从肝脏刚分离出的DC主要表现为未成熟表型特征^[47], 故推测是他参与了诱导特异性T细胞免疫耐受^[48-49]. 但另一些实验中^[50-51]对肝脏移植小鼠使用内源性的造血生长因子Flt3L(Fms-like tyrosine kinase 3 ligand), 肝脏DC的数量增加, 却导致了移植迅速被排斥, 而中和DC分泌IL-12, 或阻碍共刺激信号, 移植肝脏可以继续存活. 这里DC活化状态变化的原因可以排除, 因为相关研究^[52]发现: Flt3L处理组DC表型与未处理组DC表型, 在小鼠体内的分布上是相同的, 也即是, Flt3L仅增加了DC的数量, 对DC的作用特点没有影响. 对移植肝脏中DC进行的研究^[53]发现, 他们虽然表达未成熟特征表型, 但有激活特异性T细胞免疫应答的作用. 所以上述研究又反映了肝脏DC没有促进免疫耐受的作用. 目前对以上诸多结果的解释是: DC有各种不同表型和功能的亚型; 肝脏中存在至少4种DC亚型^[46], 一些研究把他们简要归为骨髓来源(myeloid)DC和淋巴来源(lymphoid)DC两大类, 不同亚型DC免疫调节作用也不相同, 包括表面特征标记、细胞因子分泌、抗原递呈能力等^[48,54]; 不同条件下DC亚型比例的变化, 即DC的可塑性(plasticity), 可能是导致其免疫调节作用表现不同的主要原因^[55]. 所以, 如何更好地利用DC的可塑性为移植耐受提供诱导方案, 其中还有许多工作需要完成.

5 LSEC与肝脏移植耐受的相关性研究

LSEC是构成肝窦壁的主要细胞成分, 他通过吞噬、递呈和分泌抑制性因子等方式, 参与对肝脏内日常抗原免疫原性的处理^[56-57]. 在移植免疫研究方面, LSEC已引起重视. 其主要原因在于: (1)LSEC在解剖学条件上有“第一线”参与肝内免疫反应的“优越性”. LSEC在肝脏组成细胞中所占比例为19%, 其数量仅次于肝细胞. 肝窦表面积占肝脏总膜面积的26%, 肝窦内血流较慢, LSEC有最多时间和机会清除血液中的大分子和接触其中白细胞, 作用直接而迅速.

(2)LSEC是肝脏独有的APC. 其独有性不仅在于其分布位置, 与其他器官的内皮细胞相比, LSEC有独特的免疫学表型, 如LSEC构成性地表达MHC I 和 II 类分子, 以及与T细胞接触必需的所有共刺激分子. LSEC还表达CD11c和CD4, 这使其表型更类似于未成熟DC, 而与其他器官内皮细胞大不相同^[58]. 近期关于移植肝内微嵌合现象的研究发现, 供体肝中肝细胞和LSEC有来源于受体细胞的重组, 但比例非常低, 为0%-1%, 而受体来源KC则可以在较短的时间达到69%-100%^[58-59]. 这反映了LSEC在发育来源方面也有其独特性. (3)LSEC有高效的处理抗原本领. LSEC不需要类似于DC的成熟过程, 可以同步完成抗原的摄取、处理和递呈过程. LSEC表面有丰富的吞噬受体, 如Scavenger受体, Mannose受体, CD14, Toll-like受体, L-SIGN, CD36, Fcγ受体等, 可以高效地吞噬肝窦血液中的大分子、病原体等. 对凋亡细胞也有吞噬作用^[59]. (4)LSEC有确切的免疫调节功能. LSEC紧邻肝细胞, 可以对不同的免疫情况作出有效迅速的反应. 长期接触外来抗原以及肠道细菌代谢物, 在正常水平情况下, LSEC和KC可以分泌有抗炎或免疫抑制活性的细胞因子, 如IL-10, TGFβ, PGE₂, 维持肝内的免疫平衡. 肝窦的结构决定了LSEC有更多机会接触各种免疫细胞, LSEC也表达了多种黏附分子, 如CD54, CD102, CD106等, 可以“主动”与淋巴细胞相互作用. LSEC能够将外源可溶性抗原处理后以MHC限制性方式递呈给童贞CD4⁺和CD8⁺T细胞, 造成免疫耐受表现型CD4⁺和CD8⁺T细胞^[60-61]. LSEC还能够表达Fas L, 在体外实验中表现出介导淋巴细胞凋亡的能力^[62]. Onoe *et al*^[63]发现, 在肝非实质细胞(liver nonparenchymal cell, LNPC)与同种异基因淋巴细胞混合培养试验中, 完整LNPC不会造成T细胞增殖反应, 而从中除去LSEC, 则会出现阳性反应. 对LSEC作用机制继续研究发现, 他能够通过Fas/Fas L的方式直接调节T细胞发生免疫耐受. 该研究组在经门脉输入供体细胞模型中又证明了, LSEC能够通过移植抗原的间接识别模式诱导抗原反应性T细胞产生耐受^[64]. 另一研究对肝移植受体使用抗LSEC抗体, 发现肝组织中TGFβ水平显著下降, 此处理方法明显增强了免疫排斥反应^[65]. 以上研究初步显示LSEC可能在肝脏耐受现象中起了重要作用.

总之, 肝脏聚集了一系列在不同免疫环境下吞噬并递呈抗原的细胞群, 其作用过程直接

■应用要点

本文讨论的研究内容可为移植免疫耐受研究提供新思路和新方法, 对肝脏学和免疫学研究都有重要意义和价值.

■同行评价

本文内容为肝移植领域重要课题, 颇具新意, 综述了目前有关肝移植耐受方面的研究进展, 对该领域的研究具有一定的推动作用。

影响到机体对外来抗原的反应如何——发生免疫应答或是产生免疫耐受。虽然对其作用机制的研究中还存在许多疑问, 这一方面体现了肝脏为适应其内部复杂的免疫学变化而进化形成的免疫活动多面性, 另一方面也向我们展示了众多有益的提示和理念, 甚至研究新方向。因此, 对肝脏特有抗原递呈细胞的研究不仅对于移植医学、肝脏病学有重要意义, 对于免疫学研究的整体发展都会有重要价值。

6 参考文献

- Waldmann H, Cobbold S. Exploiting tolerance processes in transplantation. *Science* 2004; 305: 209-212
- Spitzer TR, Delmonico F, Tolkoff-Rubin N, McAfee S, Sackstein R, Saidman S, Colby C, Sykes M, Sachs DH, Cosimi AB. Combined histocompatibility leukocyte antigen-matched donor bone marrow and renal transplantation for multiple myeloma with end stage renal disease: the induction of allograft tolerance through mixed lymphohematopoietic chimerism. *Transplantation* 1999; 68: 480-484
- Trivedi HL, Vanikar AV, Modi PR, Shah VR, Vakil JM, Trivedi VB, Khemchandani SI. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation, mixed chimerism, and tolerance in living related donor renal allograft recipients. *Transplant Proc* 2005; 37: 737-742
- Kawai T, Cosimi AB, Wee SL, Houser S, Andrews D, Sogawa H, Phelan J, Boskovic S, Nadazdin O, Abrahamian G, Colvin RB, Sach DH, Madsen JC. Effect of mixed hematopoietic chimerism on cardiac allograft survival in cynomolgus monkeys. *Transplantation* 2002; 73: 1757-1764
- Buhler LH, Spitzer TR, Sykes M, Sachs DH, Delmonico FL, Tolkoff-Rubin N, Saidman SL, Sackstein R, McAfee S, Dey B, Colby C, Cosimi AB. Induction of kidney allograft tolerance after transient lymphohematopoietic chimerism in patients with multiple myeloma and end-stage renal disease. *Transplantation* 2002; 74: 1405-1409
- Rolles K, Burroughs AK, Davidson BR, Karatapanis S, Prentice HG, Hamon MD. Donor-specific bone marrow infusion after orthotopic liver transplantation. *Lancet* 1994; 343: 263-265
- Tryphonopoulos P, Tzakis AG, Weppler D, Garcia-Morales R, Kato T, Madariaga JR, Levi DM, Nishida S, Moon J, Selvaggi G, Regev A, Nery C, Bejarano P, Khaled A, Kleiner G, Esquenazi V, Miller J, Ruiz P, Ricordi C. The role of donor bone marrow infusions in withdrawal of immunosuppression in adult liver allotransplantation. *Am J Transplant* 2005; 5: 608-613
- Kurtz J, Shaffer J, Lie A, Anosova N, Benichou G, Sykes M. Mechanisms of early peripheral CD4 T-cell tolerance induction by anti-CD154 monoclonal antibody and allogeneic bone marrow transplantation: evidence for anergy and deletion but not regulatory cells. *Blood* 2004; 103: 4336-4343
- Suchin EJ, Langmuir PB, Palmer E, Sayegh MH, Wells AD, Turka LA. Quantifying the frequency of alloreactive T cells *in vivo*: new answers to an old question. *J Immunol* 2001; 166: 973-981
- Bharat A, Fields RC, Mohanakumar T. Regulatory T cell-mediated transplantation tolerance. *Immunol Res* 2006; 33: 195-212
- Barratt-Boyes SM, Thomson AW. Dendritic cells: tools and targets for transplant tolerance. *Am J Transplant* 2005; 5: 2807-2813
- Garnier H, Clot JP, Bertrand M, Camplez P, Kunlin A, Gorin JP, Le Goaziou F, Levy R, Cordier G. Liver transplantation in the pig: surgical approach. *C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D* 1965; 260: 5621-5623
- Calne RY, White HJ, Yoffa DE, Maginn RR, Binns RM, Samuel JR, Molina VP. Observations of orthotopic liver transplantation in the pig. *Br Med J* 1967; 2: 478-480
- Cortesini R, Semprebene L, Baroni B, Cucchiara G, Casciani C. Functional alterations in pig liver allografts. *Transplant Proc* 1971; 3: 509-511
- Gatti S, Rossi G, Albani AP, Reggiani P, Caccamo L, Gridelli B, Lucianetti A, Paone G, Campanati L, Melada E. Orthotopic liver-small bowel allotransplantation-surgical technique in the pig. *Transplant Proc* 1994; 26: 1627-1628
- Kataoka M, Margenthaler JA, Ku G, Eilers M, Flye MW. "Infectious tolerance" develops after the spontaneous acceptance of Lewis-to-Dark Agouti rat liver transplants. *Surgery* 2003; 134: 227-234
- Wang C, Li J, Cordoba SP, McLeod DJ, Tran GT, Hodgkinson SJ, Hall BM, McCaughan GW, Bishop GA. Posttransplant interleukin-4 treatment converts rat liver allograft tolerance to rejection. *Transplantation* 2005; 79: 1116-1120
- Dahmen U, Qian S, Rao AS, Demetris AJ, Fu F, Sun H, Gao L, Fung JJ, Starzl TE. Split tolerance induced by orthotopic liver transplantation in mice. *Transplantation* 1994; 58: 1-8
- Iwatsuki S, Starzl TE, Todo S, Gordon RD, Esquivel CO, Tzakis AG, Makowka L, Marsh JW, Koneru B, Stieber A. Experience in 1,000 liver transplants under cyclosporine-steroid therapy: a survival report. *Transplant Proc* 1988; 20: 498-504
- Gugenheim J, Samuel D, Reynes M, Bismuth H. Liver transplantation across ABO blood group barriers. *Lancet* 1990; 336: 519-523
- Wong T, Nouri-Aria KT, Devlin J, Portmann B, Williams R. Tolerance and latent cellular rejection in long-term liver transplant recipients. *Hepatology* 1998; 28: 443-449
- Takatsuki M, Uemoto S, Inomata Y, Egawa H, Kiuchi T, Fujita S, Hayashi M, Kanematsu T, Tanaka K. Weaning of immunosuppression in living donor liver transplant recipients. *Transplantation* 2001; 72: 449-454
- Yu S, Nakafusa Y, Flye MW. Portal vein administration of donor cells promotes peripheral allospecific hyporesponsiveness and graft tolerance. *Surgery* 1994; 116: 229-234
- Kita H, Mackay IR, Van De Water J, Gershwin ME. The lymphoid liver: considerations on pathways to autoimmune injury. *Gastroenterology* 2001; 120: 1485-1501
- Mackay IR. Hepatoimmunology: a perspective. *Immunol Cell Biol* 2002; 80: 36-44
- Thomson AW, Lu L. Are dendritic cells the key to liver transplant tolerance? *Immunol Today* 1999; 20: 27-32
- Bertolino P, Trescol-Biemont MC, Roubourdin-Combe C. Hepatocytes induce functional activation of naive CD8+ T lymphocytes but fail to promote survival. *Eur J Immunol* 1998; 28: 221-236
- Grakoui A, Bromley SK, Sumen C, Davis MM, Shaw

- AS, Allen PM, Dustin ML. The immunological synapse: a molecular machine controlling T cell activation. *Science* 1999; 285: 221-227
- 29 Mehal WZ, Juedes AE, Crispe IN. Selective retention of activated CD8+ T cells by the normal liver. *J Immunol* 1999; 163: 3202-3210
- 30 Kuniyasu Y, Marfani SM, Inayat IB, Sheikh SZ, Mehal WZ. Kupffer cells required for high affinity peptide-induced deletion, not retention, of activated CD8+ T cells by mouse liver. *Hepatology* 2004; 39: 1017-1027
- 31 John B, Crispe IN. TLR-4 regulates CD8+ T cell trapping in the liver. *J Immunol* 2005; 175: 1643-1650
- 32 Bertolino P, Bowen DG, McCaughan GW, Fazekas de St Groth B. Antigen-specific primary activation of CD8+ T cells within the liver. *J Immunol* 2001; 166: 5430-5438
- 33 Bertolino P, McCaughan GW, Bowen DG. Role of primary intrahepatic T-cell activation in the 'liver tolerance effect'. *Immunol Cell Biol* 2002; 80: 84-92
- 34 Bertolino P, Schrage A, Bowen DG, Klugewitz K, Ghani S, Eulenburg K, Holz L, Hogg N, McCaughan GW, Hamann A. Early intrahepatic antigen-specific retention of naive CD8+ T cells is predominantly ICAM-1/LFA-1 dependent in mice. *Hepatology* 2005; 42: 1063-1071
- 35 Perez R, Johnson J, Winkler JD, Rudich S, Carter L, Katznelson S, German JB. Kupffer cell-mediated lymphocyte apoptosis: a PGE2-dependent mechanism of portal venous transfusion-induced immunosuppression? *J Surg Res* 1998; 78: 37-41
- 36 Sun Z, Wada T, Maemura K, Uchikura K, Hoshino S, Diehl AM, Klein AS. Hepatic allograft-derived Kupffer cells regulate T cell response in rats. *Liver Transpl* 2003; 9: 489-497
- 37 Sun Z, Wada T, Hoshino S, Uchikura K, Klein AS. Immunomodulatory role of Kupffer cell in liver allografts. *Comp Hepatol* 2004; 3: S32
- 38 Savier E, Lemasters JJ, Thurman RG. Kupffer cells participate in rejection following liver transplantation in the rat. *Transpl Int* 1994; 7: S183-S186
- 39 von Frankenberg M, Golling M, Mehrabi A, Nentwich H, Klar E, Kraus TW. Donor pretreatment with gadolinium chloride improves early graft function and survival after porcine liver transplantation. *Transpl Int* 2003; 16: 806-813
- 40 Akamatsu Y, Ohkohchi N, Doi H, Satomi S. Effect of elimination of donor Kupffer cells and/or recipient macrophages on acute rejection in liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 1105-1110
- 41 Imamura H, Laberge S, Brault A, Cote J, Huet PM. Immunogenic role of Kupffer cells in a rat model of acute liver allograft rejection. *Liver Transpl Surg* 1995; 1: 389-394
- 42 Wang L, Florman S, Roayaie S, Basile J, Zhang ZY, Machac J, Boros P, Miller CM. Differential *in vivo* recovery of sinusoidal endothelial cells, hepatocytes, and Kupffer cells after cold preservation and liver transplantation in rats. *Transplantation* 1998; 66: 573-578
- 43 Bittmann I, Bottino A, Baretton GB, Gerbes AL, Zachoval R, Rau HG, Lohrs U. The role of graft-resident Kupffer cells and lymphocytes of donor type during the time course after liver transplantation-a clinico-pathological study. *Virchows Arch* 2003; 443: 541-548
- 44 Matsuno K, Ezaki T. Dendritic cell dynamics in the liver and hepatic lymph. *Int Rev Cytol* 2000; 197: 83-136
- 45 Liu YJ, Kanzler H, Soumelis V, Gilliet M. Dendritic cell lineage, plasticity and cross-regulation. *Nat Immunol* 2001; 2: 585-589
- 46 Lian ZX, Okada T, He XS, Kita H, Liu YJ, Ansari AA, Kikuchi K, Ikehara S, Gershwin ME. Heterogeneity of dendritic cells in the mouse liver: identification and characterization of four distinct populations. *J Immunol* 2003; 170: 2323-2330
- 47 Abe M, Akbar SM, Horiike N, Onji M. Induction of cytokine production and proliferation of memory lymphocytes by murine liver dendritic cell progenitors: role of these progenitors as immunogenic resident antigen-presenting cells in the liver. *J Hepatol* 2001; 34: 61-67
- 48 Wu W, Zheng N, Wang Y, J Fung J, Lu L, Qian S. Immune regulatory activity of liver-derived dendritic cells generated *in vivo*. *Microsurgery* 2006; 26: 17-20
- 49 Thomson AW, Lu L, Murase N, Demetris AJ, Rao AS, Starzl TE. Microchimerism, dendritic cell progenitors and transplantation tolerance. *Stem Cells* 1995; 13: 622-639
- 50 Li W, Lu L, Wang Z, Wang L, Fung JJ, Thomson AW, Qian S. IL-12 antagonism enhances apoptotic death of T cells within hepatic allografts from Flt3 ligand-treated donors and promotes graft acceptance. *J Immunol* 2001; 166: 5619-5628
- 51 Li W, Lu L, Wang Z, Wang L, Fung JJ, Thomson AW, Qian S. Costimulation blockade promotes the apoptotic death of graft-infiltrating T cells and prolongs survival of hepatic allografts from FLT3L-treated donors. *Transplantation* 2001; 72: 1423-1432
- 52 Drakes ML, Lu L, Subbotin VM, Thomson AW. *In vivo* administration of flt3 ligand markedly stimulates generation of dendritic cell progenitors from mouse liver. *J Immunol* 1997; 159: 4268-4278
- 53 Bosma BM, Metselaar HJ, Mancham S, Boor PP, Kusters JG, Kazemier G, Tilanus HW, Kuipers EJ, Kwekkeboom J. Characterization of human liver dendritic cells in liver grafts and perfusates. *Liver Transpl* 2006; 12: 384-393
- 54 Yang GX, Lian ZX, Kikuchi K, Moritoki Y, Ansari AA, Liu YJ, Ikehara S, Gershwin ME. Plasmacytoid dendritic cells of different origins have distinct characteristics and function: studies of lymphoid progenitors versus myeloid progenitors. *J Immunol* 2005; 175: 7281-7287
- 55 Cabillic F, Rougier N, Basset C, Lecouillard I, Quelvenec E, Toujas L, Guguen-Guillouzo C, Corlu A. Hepatic environment elicits monocyte differentiation into a dendritic cell subset directing Th2 response. *J Hepatol* 2006; 44: 552-559
- 56 Knolle PA, Limmer A. Neighborhood politics: the immunoregulatory function of organ-resident liver endothelial cells. *Trends Immunol* 2001; 22: 432-437
- 57 Ng IO, Chan KL, Shek WH, Lee JM, Fong DY, Lo CM, Fan ST. High frequency of chimerism in transplanted livers. *Hepatology* 2003; 38: 989-998
- 58 Wagers AJ, Sherwood RL, Christensen JL, Weissman IL. Little evidence for developmental plasticity of adult hematopoietic stem cells. *Science* 2002; 297: 2256-2259
- 59 Dini L, Pagliara P, Carla EC. Phagocytosis of apoptotic cells by liver: a morphological study. *Microsc Res Tech* 2002; 57: 530-540
- 60 Knolle PA, Schmitt E, Jin S, Germann T, Duchmann R, Hegenbarth S, Gerken G, Lohse AW. Induction of cytokine production in naive CD4(+) T cells

- by antigen-presenting murine liver sinusoidal endothelial cells but failure to induce differentiation toward Th1 cells. *Gastroenterology* 1999; 116: 1428-1440
- 61 Limmer A, Ohl J, Kurts C, Ljunggren HG, Reiss Y, Groettrup M, Momburg F, Arnold B, Knolle PA. Efficient presentation of exogenous antigen by liver endothelial cells to CD8+ T cells results in antigen-specific T-cell tolerance. *Nat Med* 2000; 6: 1348-1354
- 62 Muschen M, Warskulat U, Douillard P, Gilbert E, Haussinger D. Regulation of CD95 (APO-1/Fas) receptor and ligand expression by lipopolysaccharide and dexamethasone in parenchymal and nonparenchymal rat liver cells. *Hepatology* 1998; 27: 200-208
- 63 Onoe T, Ohdan H, Tokita D, Shishida M, Tanaka Y, Hara H, Zhou W, Ishiyama K, Mitsuta H, Ide K, Asahara T. Liver sinusoidal endothelial cells tolerize T cells across MHC barriers in mice. *J Immunol* 2005; 175: 139-146
- 64 Tokita D, Ohdan H, Onoe T, Hara H, Tanaka Y, Asahara T. Liver sinusoidal endothelial cells contribute to alloreactive T-cell tolerance induced by portal venous injection of donor splenocytes. *Transpl Int* 2005; 18: 237-245
- 65 Ge X, Karrar A, Ericzon BG, Broome U, Sumitran-Holgersson S. Antibodies to liver sinusoidal endothelial cells modulate immune responses in liver transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 3335-3337

电编 张敏 编辑 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

•消息•

第十二届全国胆道外科学术会议征文通知

本刊讯 中华医学会外科学分会胆道外科学组拟定于2006-07在辽宁省沈阳市召开第12届全国胆道外科学术会议. 此次会议由全国胆道外科学组委托中国医科大学附属第二医院(盛京医院)承办, 中国实用外科杂志社协办. 大会将全面展示我国胆道外科近年来的新进展、新成果. 届时将邀请国内外知名肝、胆外科专家作专题演讲. 凡参会者均颁发国家级继续教育学分证书. 现将征集论文的有关事宜通知如下:

1 征文内容

征文内容包括: (1)胆道外科学基础研究(胆道解剖与胆道疾病、胆石成因、胆道感染、胆道肿瘤、胆胰管结合部异常与胆道先天性疾病). (2)胆道外科的临床研究(胆囊、胆管结石、胆道肿瘤、意外性胆管癌、胆道损伤、肝移植后胆道狭窄等). (3)胆道外科诊断与治疗的新技术、新方法(腹腔镜技术、内镜技术、介入技术、影像技术等). (4)胆道外科疾病的其他诊疗经验等.

2 征文要求

征文要求包括: (1)请寄论文全文及800字以内的摘要各一份. 4号字打印, 附电子稿件. 无摘要者恕不受理. (2)论文要求科学性强、数据可靠、重点突出、文字精炼且未经发表者. 论文须由作者所在单位审查盖章同意, 并在信封正面注明会议征文字样. (3)截稿时间: 2006-05-08(当时邮戳为准). 稿件邮寄地址: 辽宁省沈阳市和平区三好街36号 中国医科大学附属第二医院 第一微创、胆道外科; 邮政编码: 110004. 联系人: 吴硕东. 投稿E-mail地址为: wushudong@yahoo.com.cn