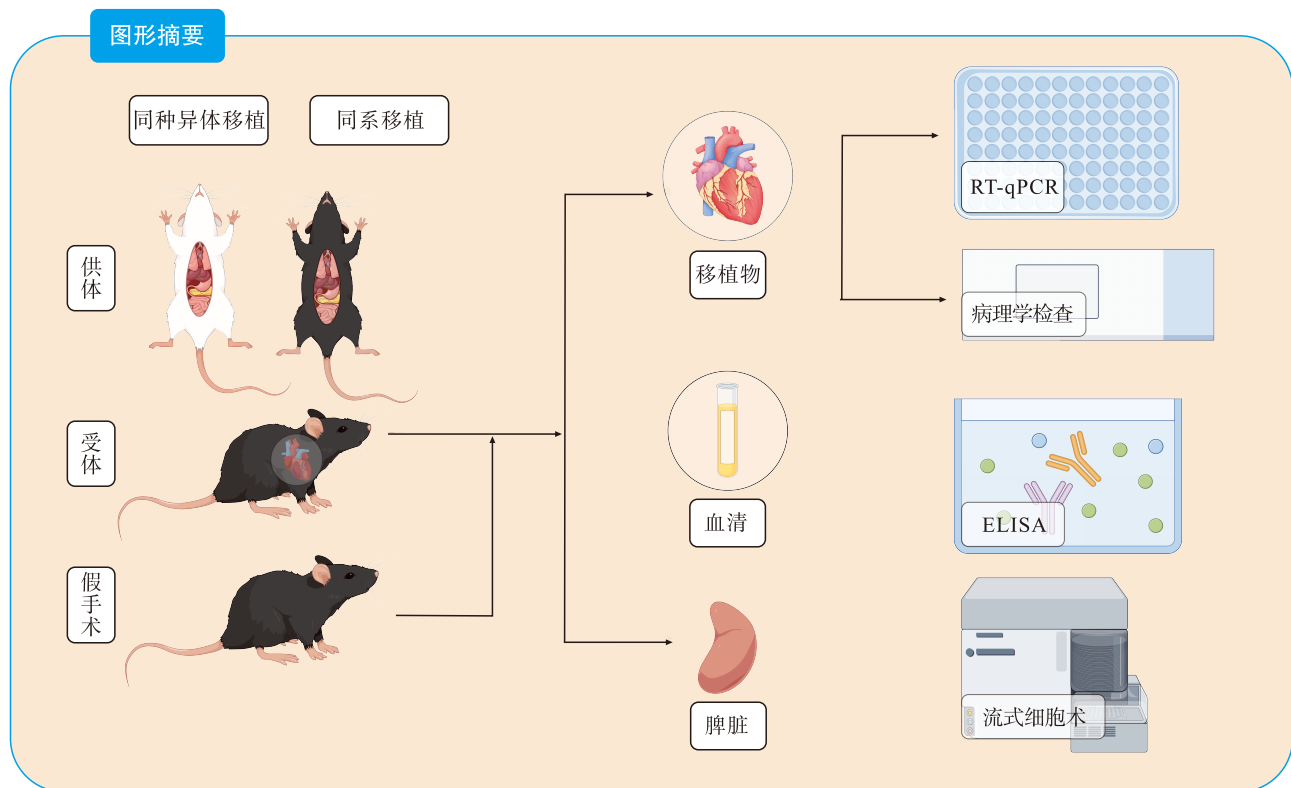


# 小鼠颈部异位心脏移植急性排斥反应模型中的动态免疫学特征

曹曦 黄涛 杨骥伟 王小文 朱文峰 陈浩琦 范宁 汪根树



**【摘要】** 目的 建立小鼠颈部心脏移植急性排斥模型，评估移植后生存情况及排斥反应的动态过程。  
方法 将小鼠随机分为假手术组 ( $n=10$ )、同系移植组 ( $n=21$ ) 和同种异体移植组 ( $n=65$ )，分别进行假手术、同系颈部心脏移植、同种异体颈部心脏移植。观察受体小鼠及移植物存活情况、移植物组织病理学变化、脾脏淋巴细胞亚群和血清、移植炎症因子表达情况。  
结果 假手术组、同系移植组术后 7 d 生存率及移植物存活率为 100%；同种异体移植组 5 例手术失败，均于术后 1 d 死亡，术后 7 d 生存率为 86%，存活的小鼠移植物均于术后 7 d 停止搏动。同种异体移植组在术后 7 d 出现明显排斥反应，伴随组织损伤和 CD8<sup>+</sup>T 细胞浸润；脾脏 CD8<sup>+</sup>T 细胞比例在术后持续升高，而 CD4<sup>+</sup>T 细胞比例呈下降趋势；血清和移植物干扰素- $\gamma$  表达在术后 5 d 达到峰值，而肿瘤坏死因子- $\alpha$  表达差异无统计学意义。  
结论 小鼠心脏移植急性排斥反应在术后 5~7 d 加剧，此时可能是免疫干预的关键时间窗口。

DOI: 10.12464/j.issn.1674-7445.2024255

基金项目：国家自然科学基金 (82370663)；汪根树团队科研启动经费 (E533)

作者单位：510000 广州，广州中医药大学第二临床医学院 (曹曦、黄涛、杨骥伟)；中山大学附属第三医院肝胆外科暨肝移植中心 (王小文、陈浩琦)；广州医科大学第二附属医院肝胆外科 (朱文峰)；广东省中医院肝移植外科 (范宁、汪根树)

作者简介：曹曦 (ORCID 0000-0003-4194-1619)，住院医师，研究方向为中西医结合临床，Email: 20222120191@stu.gzucm.edu.cn

通信作者：汪根树 (ORCID 0000-0001-5185-1698)，主任医师，研究方向为器官移植，Email: GSwang@168.com

【关键词】 心脏移植; 颈部; 异位移植; 小鼠; 急性排斥反应; 浸润; CD8<sup>+</sup>T 细胞; CD4<sup>+</sup>T 细胞  
【中图分类号】 R617, R392 【文献标志码】 A 【文章编号】 1674-7445 (2025) 02-0010-08

**Dynamic immunological characteristics in acute rejection model of cervical heterotopic heart transplantation in mice** Cao Xi\*, Huang Tao, Yang Jiwei, Wang Xiaowen, Zhu Wenfeng, Chen Haoqi, Fan Ning, Wang Genshu. \*The Second Clinical School of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510000, China  
Corresponding author: Wang Genshu, Email: GSwang@168.com

【Abstract】 **Objective** To establish an acute rejection model of cervical heart transplantation in mice and evaluate the survival and dynamic rejection process post-transplantation. **Methods** Mice were randomly divided into sham operation group ( $n=10$ ), syngeneic transplantation group ( $n=21$ ), and allogeneic transplantation group ( $n=65$ ). Sham operation, syngeneic cervical heart transplantation, and allogeneic cervical heart transplantation were performed respectively. The survival of recipient mice and grafts, histopathological changes of graft tissues, subpopulations of splenic lymphocytes, and expression of inflammatory factors in serum and grafts were observed. **Results** The survival rate and graft survival rate of the sham operation group and syngeneic transplantation group were 100% at 7 days after surgery. In the allogeneic transplantation group, 5 cases failed and died on the first day after surgery. The survival rate at 7 days after surgery was 86%, and all surviving mice had grafts that stopped beating at 7 days after surgery. The allogeneic transplantation group showed significant rejection at 7 days after surgery, accompanied by tissue damage and CD8<sup>+</sup> T cell infiltration. The proportion of CD8<sup>+</sup> T cells in the spleen continued to rise post-operation, while the proportion of CD4<sup>+</sup> T cells showed a downward trend. The expression of interferon- $\gamma$  in serum and grafts peaked at 5 days after surgery, while the expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  showed no statistical significance. **Conclusions** Acute rejection following heart transplantation in mice intensifies between 5 to 7 days after surgery, which may be a critical time window for immunological intervention.

【Key words】 Heart transplantation; Neck; Heterotopic transplantation; Mouse; Acute rejection; Infiltration; CD8<sup>+</sup> T cell; CD4<sup>+</sup> T cell

器官移植是挽救终末期疾病患者生命的最重要手段<sup>[1]</sup>。但移植术后排斥反应会引发移植器官损伤, 如果损伤无法逆转甚至进一步加重, 最终会造成移植器官衰竭<sup>[2-3]</sup>。排斥反应大致可分为超急性排斥反应、急性排斥反应、加速性排斥反应和慢性排斥反应几种类型<sup>[4]</sup>。超急性排斥反应通常发生于器官移植术后数分钟或数小时内, 其机制为受者体内预留抗体识别供器官抗原, 激活补体级联反应, 导致微血管迅速栓塞和移植植物坏死<sup>[5]</sup>。虽然超急性排斥反应曾是造成移植失败的主要原因, 但随着术前抗体检测技术的不断改进, 超急性排斥反应引发的移植失败率已降低<sup>[6]</sup>。慢性排斥反应是一种潜在的长期排斥反应, 常见于移植术后数年, 其发生机制尚未完全阐明, 但现有证据表明严重或反复发生的急性排斥反应是慢性排斥反应发生的主要临床预测因素<sup>[1,7]</sup>。急性排斥反应则发生于术后3个月或1年内, 涉及急性细胞介导的排斥反应和急性体液介导的排斥反应两种免疫机制<sup>[8-10]</sup>, 两者均依赖于主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 分子抗原识别。急性排斥反应严重

或持续反复会大幅增加慢性排斥反应的发生风险, 因此急性排斥反应是影响移植成功的关键因素<sup>[11]</sup>。充分了解急性排斥反应类型的特点对于其预防和管理, 以及提高移植成功率至关重要。

小鼠因其遗传多样性高、免疫反应系统成熟、可获取性高、遗传模型可用性强、转化潜力高、疾病进展快速而被广泛用于器官移植排斥反应研究<sup>[12]</sup>。小鼠心脏移植模型在揭示心脏移植排斥反应机制和开发潜在抗排斥反应治疗方法等方面具有重要意义<sup>[13-14]</sup>。但目前鲜有针对小鼠同种异体心脏移植后排斥反应进行动态观察的相关文献报道, 本研究通过对颈部心脏移植小鼠术后排斥反应进行动态观察, 分析炎症指标及病理学等表现, 总结其排斥反应特点, 以期稳定构建模型及评价提供参考依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物与材料

6~8周龄雄性 BALB/c (H-2d) 小鼠 65只及雄性 C57BL/6 (H-2b) 小鼠 117只, 由湖南斯莱克景达

实验动物有限公司提供, 于华南农业大学实验动物中心适应性饲养 1 周。本研究经过华南农业大学实验动物中心伦理委员会审核批准(批号: 2024h043), 符合 3R 原则。

小鼠干扰素(interferon, IFN)- $\gamma$ 、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$  酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immune absorbent assay, ELISA)试剂盒购自武汉赛维尔生物科技有限公司, 小鼠 CD4 抗体、山羊抗小鼠 CD8 抗体购自武汉赛维尔生物科技有限公司, 小鼠 CD3、CD4、CD8a 流式抗体购自美国 Biolegend 公司, 小鼠淋巴细胞分离液购自深圳市达科为生物技术股份有限公司, 流式细胞仪购自美国贝克曼库尔特有限公司, 体式显微镜购自迈时迪(东莞)科技有限公司, 医用缝线购自宁波医用缝针有限公司, 显微手术器械购自上海医疗器械(集团)有限公司, 肝素钠注射液购自天津生物化学制药有限公司。

### 1.2 实验分组与模型建立

所有实验小鼠适应性饲养 1 周后, 采用随机数字表法分为 3 组, 其中假手术组 10 只, 麻醉后仅进行切口操作, 不进行实际移植; 同系移植组 21 对, 供受体均为 C57BL/6 小鼠; 同种异体移植组共 65 对, 供体为 BALB/c 小鼠, 受体为 C57BL/6。

受体小鼠准备: 麻醉后颈部做正中切口, 分离周围组织并暴露解剖一侧颈动脉和颈静脉。结扎血管并离断, 置入套管, 血管夹固定, 翻转血管环扎固定。供体心脏获取: 在供体小鼠的腹部做中线切口, 暴露下腔静脉, 使用冷肝素钠盐水灌注; 剪开小鼠胸腔, 暴露胸主动脉, 将主动脉和肺动脉与周围组织解剖; 离断主动脉和肺动脉, 结扎余下血管; 将心脏从胸腔中取出。心脏移植: 将供心血管套入颈静脉和颈动脉套管并用 9-0 尼龙线固定。确认吻合, 松血管夹, 观察有无任何出血或渗漏; 使用 8-0 缝合线闭合受体小鼠颈部切口。术后观察: 密切监测受体小鼠有无移植排斥反应或并发症的症状, 每日记录体质量并观察小鼠移植搏动情况。

### 1.3 研究内容与方法

根据前期实验及现有文献, 小鼠心脏移植排斥反应发生于术后 7 d<sup>[15]</sup>, 因此选择术后 7 d 作为观察时间窗, 假手术组、同系移植组及同种异体移植组各选取 10 只小鼠进行取材。此外, 同种异体移植亚组于术后 1、3、5、7 d 分别选取 10 只小鼠进行取材。通

过眼球取血法留取小鼠血液, 离心并获得血清, 取心脏移植组织及脾脏。

1.3.1 一般情况 记录手术用时、术后小鼠及移植存活情况。

1.3.2 病理学观察 心脏移植取出后立即放入固定液固定 24 h, 再逐步放入不同浓度乙醇中去除水分。二甲苯透明化组织后放入熔化的石蜡中浸泡, 使用切片机将石蜡包埋的组织切成 5  $\mu\text{m}$  的薄片。将制备好的心脏组织切片进行苏木素-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色, 并使用国际心肺移植协会(International Society for Heart and Lung Transplantation, ISHLT)排斥反应评分方案进行评分。免疫组织化学染色检测 CD4、CD8。

1.3.3 流式细胞术 脾脏切碎后过滤至含有淋巴细胞分离液的无菌离心管中离心, 收集细胞悬液, 洗涤后继续离心, 必要时使用红细胞裂解液, 最终获取脾脏淋巴细胞沉淀。自动细胞计数仪对细胞进行计数, 确保细胞浓度适合后对目标细胞表面标记具有特异性的荧光标记抗体, 随后上机, 检测脾脏 CD4<sup>+</sup>T 细胞、CD8<sup>+</sup>T 细胞水平。

1.3.4 ELISA 收集各组小鼠血清样本, 根据 ELISA 试剂盒说明书进行操作, 检测小鼠血清 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  水平。

1.3.5 实时荧光定量聚合酶链反应 从小鼠心脏组织中提取总 RNA, 使用反转录酶将 RNA 转录为互补 DNA, 再配置实时荧光定量聚合酶链反应(real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR)反应体系混合物, 进行扩增, 计算信使 RNA(messenger RNA, mRNA)相对表达量, 引物序列见表 1。

表 1 引物序列

Table 1 Primer sequences

基因	引物
TNF- $\alpha$	上游 5'-ACCTCAGATCATCTTCTCAAA-3' 下游 5'-GCTACGACGTGGGCTACAG-3'
IFN- $\gamma$	上游 5'-GATGAACTCAGCAACAGCA-3' 下游 5'-TCTGCTGGTGACAGGATG-3'
GAPDH	上游 5'-TGCACCACCAACTGCTTAGC-3' 下游 5'-GGCATGGACTGTGGTCATGAG-3'

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。符合正态

分布的计量资料以均数±标准差表示, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD-*t* 检验; 不符合正态分布的计量资料以中位数(下四分位数, 上四分位数)表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验, 多组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验。计数资料以率表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确概率法。所有检验均为双侧检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。采用 GraphPad Prism 8.0 软件绘制生存曲线, 生存分析采用 Kaplan-Meier 法, 组间比较采用 log-rank 检验。

## 2 结果

### 2.1 各组间手术情况比较

同系移植组和同种异体移植组手术总时间分别为 (87±10) min 和 (81±14) min, 差异无统计学意义 ( $P=0.076$ )。假手术组、同系移植组、同种异体移植组手术成功率分别为 100%、100% 和 92.31%, 差异无统计学意义 ( $P=0.284$ )。其中手术失败原因主要包括栓塞及心脏吻合不佳导致出血休克。

### 2.2 小鼠及移植物存活情况

假手术组、同系移植组术后 7 d 生存率及移植物存活率为 100%; 同种异体移植组 5 例手术失败, 均于术后 1 d 死亡, 术后 7 d 存活率为 86%, 移植物于术后 7 d 停止搏动, 触诊质地较硬。

### 2.3 小鼠心脏病理学检查

假手术组心脏组织结构完整, 无明显的炎症细胞

浸润; 同系移植组心肌纤维排列正常, 仅有轻微的炎症细胞浸润, CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>T 细胞浸润程度较低; 同种异体移植组的移植物显示出明显的组织结构破坏, 伴随大量炎症细胞浸润(图 1A)。同种异体移植组排斥反应评分高于假手术及同系移植组 ( $P=0.0037$ 、 $0.0142$ , 图 1B)。

同种异体移植组移植物术后 5 d、7 d 心肌组织结构破坏较术后 1 d、3 d 加重, CD4<sup>+</sup>T、CD8<sup>+</sup>T 细胞浸润增加, 排斥反应评分升高(图 2)。

### 2.4 小鼠脾脏淋巴细胞变化

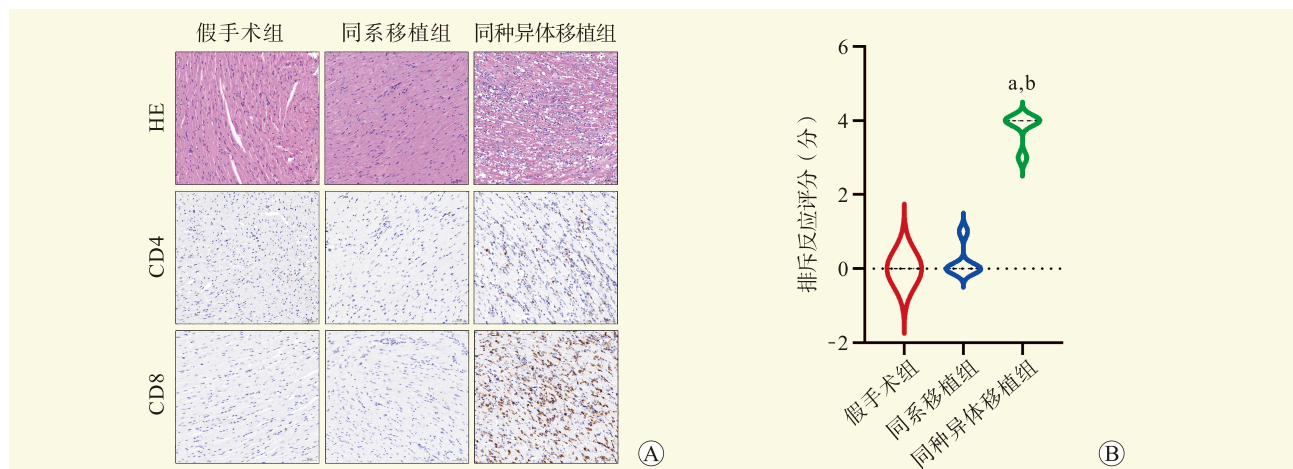
各组小鼠脾脏 CD4<sup>+</sup>T 细胞比例差异无统计学意义。同种异体移植组小鼠脾脏 CD8<sup>+</sup>T 细胞比例较同系移植组及假手术组升高 ( $P=0.0104$ 、 $0.0006$ , 图 3)。同种异体移植组小鼠术后 7 d 脾脏 CD8<sup>+</sup>T 细胞较 1 d 和 3 d 增加 ( $P=0.0051$ 、 $0.0096$ ), CD4<sup>+</sup>T 细胞较 1 d 和 3 d 减少 ( $P=0.0040$ 、 $0.0096$ , 图 4)。

### 2.5 同种异体移植组炎症因子变化

移植心脏组织 TNF- $\alpha$  mRNA 相对表达量及血清 TNF- $\alpha$  水平在各时间点差异均无统计学意义(均为  $P > 0.05$ , 图 5A、B)。同种异体移植小鼠血清 IFN- $\gamma$  水平、移植心脏组织 IFN- $\gamma$  mRNA 相对表达量均在术后 5 d 达到峰值, 高于术后 1、3、7 d(均为  $P < 0.05$ , 图 5C、D)。

## 3 讨论

本研究通过建立小鼠颈部心脏移植模型对移植后不同时间点的排斥反应进行了动态观察。我们通过分



注: 与假手术组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与同系移植组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

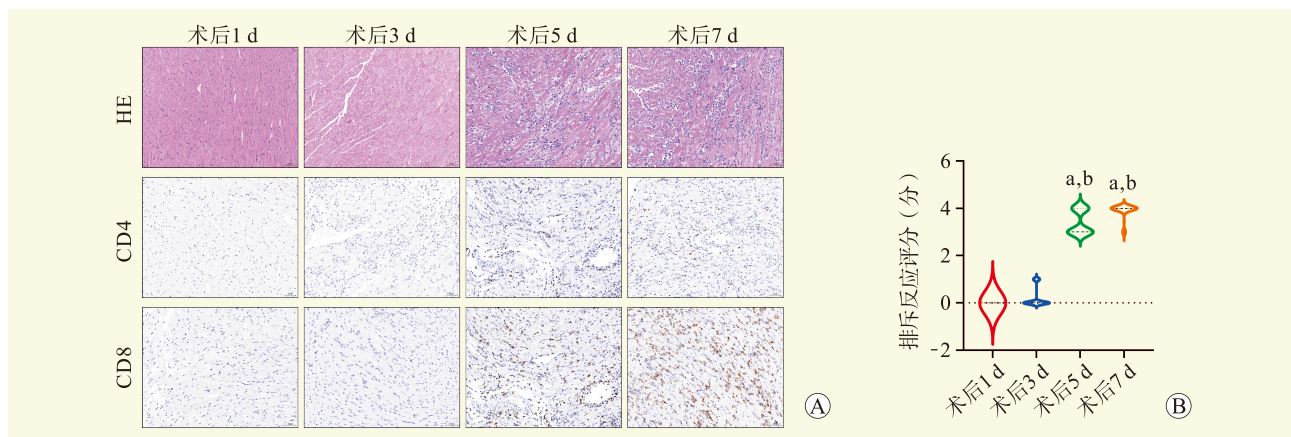
图 1 术后 7 d 各组移植物病理变化及排斥反应评分 ( $\times 200$ )

Figure 1 Pathological changes and rejection scores of grafts on day 7 post-operation among each group

析移植物存活、组织病理学变化、脾淋巴细胞亚群和炎症因子表达，系统地评估了急性排斥反应的进程和特征，发现同种异体移植组在术后 7 d 出现明显的排斥反应，移植物停止搏动。这一时间点与既往文献报道的小鼠心脏移植急性排斥发生时间相一致<sup>[16]</sup>。病理学检查显示严重的组织结构破坏和大量炎症细胞浸润，尤其是 CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>T 细胞。这些特征与典型的急性细胞介导的排斥反应高度吻合<sup>[17-20]</sup>。值得注意的是，排斥反应在术后 5~7 d 加剧，提示这是一个关键的时间窗口，可能是临床干预的最佳时机。相比之

下，同系移植组表现出较高的移植物存活率和轻微的炎症反应，同系移植组的损伤可能是来自于手术创伤和缺血-再灌注损伤导致的非特异性炎症反应<sup>[21]</sup>。

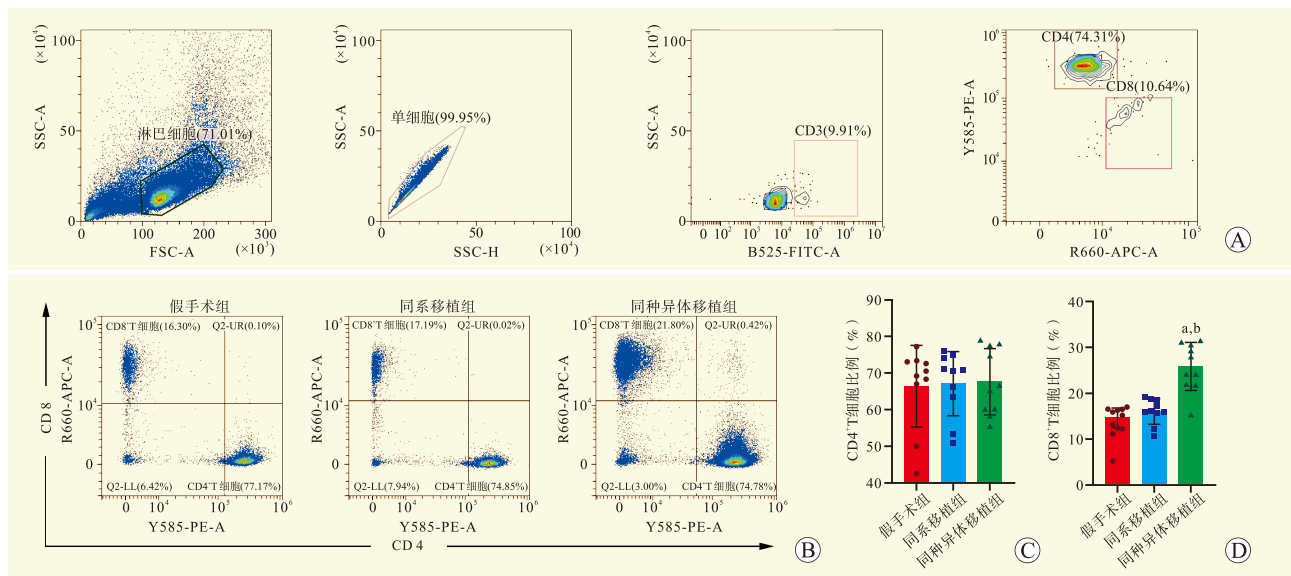
同种异体移植组脾脏 CD8<sup>+</sup>T 细胞比例升高，在术后 7 d 达到峰值，表明细胞毒性 T 细胞在急性排斥反应中发挥重要作用，可能通过直接杀伤供体细胞或分泌细胞因子来介导组织损伤<sup>[22-23]</sup>。而 CD4<sup>+</sup>T 细胞比例在后期反而下降，这可能反映了不同 T 细胞亚群在排斥反应过程中的动态平衡。CD4<sup>+</sup>T 细胞可能在早期阶段通过分泌细胞因子和激活其他免疫细胞来



注：与术后 1 d 比较，<sup>a</sup> $P < 0.05$ ；与术后 3 d 比较，<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

图 2 同种异体移植组移植物病理学变化及排斥反应评分 (×200)

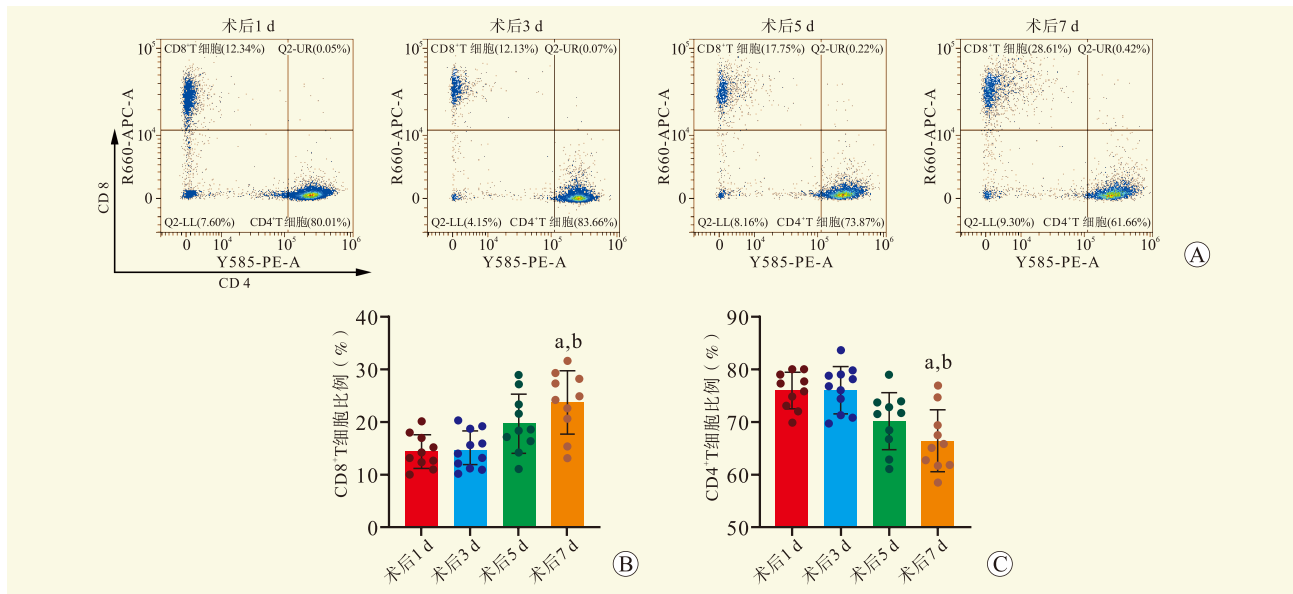
Figure 2 Pathological changes and rejection score of grafts in the allogeneic transplant group



注：A 图为细胞设门方案；B 图为流式细胞术结果；C 图为各组 CD4<sup>+</sup>T 细胞比例；D 图为 CD8<sup>+</sup>T 细胞比例。与假手术组比较，<sup>a</sup> $P < 0.05$ ；与同系移植组比较，<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

图 3 各组小鼠脾脏淋巴细胞

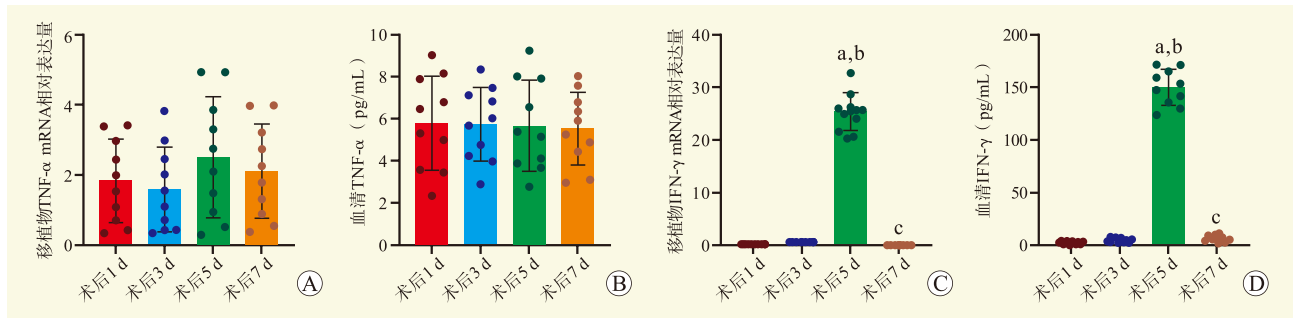
Figure 3 Spleen lymphocyte of mice in each groups



注：A 图为流式细胞术结果；B 图为不同时间 CD8<sup>+</sup>T 细胞比例；C 图为不同时间 CD4<sup>+</sup>T 细胞比例。与术后 1 d 比较，<sup>a</sup>*P*<0.05；与术后 3 d 比较，<sup>b</sup>*P*<0.05。

图 4 同种异体心脏移植小鼠术后不同时间脾淋巴细胞流式细胞术结果

Figure 4 Splenic lymphocyte flow cytometry of heart allograft mice at different times



注：A 图为术后不同时间移植 TNF- $\alpha$  mRNA 相对表达量；B 图为术后不同时间血清 TNF- $\alpha$  水平；C 图为术后不同时间移植 IFN- $\gamma$  mRNA 相对表达量；D 图为术后不同时间血清 IFN- $\gamma$  水平。与术后 1 d 比较，<sup>a</sup>*P*<0.05；与术后 3 d 比较，<sup>b</sup>*P*<0.05；与术后 5 d 比较，<sup>c</sup>*P*<0.05。

图 5 同种异体移植小鼠血清及移植炎症因子表达变化

Figure 5 Changes in the expression of inflammatory factors in serum and heart of allogenic transplant mice

发挥作用，而后期 CD8<sup>+</sup>T 细胞占主导<sup>[24]</sup>。这些结果提示我们在设计免疫抑制策略时，应考虑针对不同时期的主要效应细胞群，如在早期可能需要注意抑制 CD4<sup>+</sup>T 细胞活化，而在后期则应加强对 CD8<sup>+</sup>T 细胞的抑制。

IFN- $\gamma$  在血清和心脏组织中的表达均在术后 5 d 达到高峰，与组织病理学变化和 T 细胞浸润的时间进程高度一致，这进一步证实了辅助性 T 细胞（helper T cell, Th）1 型免疫反应在急性排斥反应中的主导地位<sup>[25-26]</sup>。IFN- $\gamma$  作为一种关键的促炎因子<sup>[27]</sup>，可能通过上调 MHC 分子表达、激活巨噬细胞和促进 T 细

胞增殖等多种机制来加剧排斥反应<sup>[28-33]</sup>。但 TNF- $\alpha$  表达未见变化，其原因可能包括：（1）作为急性排斥反应的早期预测因子之一<sup>[34-36]</sup>，TNF- $\alpha$  可能在更早期（如术后 24 h 内）发挥作用；（2）在心脏移植模型中，IFN- $\gamma$  的作用可能更为关键<sup>[37-38]</sup>。这一结果提醒我们，在研究和干预排斥反应时，不应过分依赖单一的炎症标志物。

综上所述，本研究通过建立小鼠颈部心脏移植模型，描述了急性排斥反应的动态过程和免疫学特征，不仅深化了对心脏移植排斥反应机制的理解，也为临床实践提供了重要启示。例如，术后 5~7 d 可能是免

疫干预的关键时间窗口, 针对不同时期的主要效应细胞群制定个性化的免疫抑制方案可能更为有效。但也存在一些局限性: (1) 异位移植可能无法完全模拟原位移植的血流动力学变化, 这可能影响某些免疫反应的发生和发展; (2) 小鼠模型与人类之间存在免疫系统的差异, 可能限制了某些发现的直接临床转化; (3) 本研究主要关注于急性排斥反应, 对于慢性排斥反应的模拟可能不够充分。未来我们将进一步深入研究 CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>T 细胞亚群在排斥过程中的具体作用和相互作用, 探索其他免疫细胞(如自然杀伤细胞、树突状细胞、调节性 T 细胞)在排斥反应中的角色, 以全面了解排斥反应的免疫网络。

### 参考文献:

- [1] CUSI V, VAIDA F, WETTERSTEN N, et al. Incidence of acute rejection compared with endomyocardial biopsy complications for heart transplant patients in the contemporary era[J]. *Transplantation*, 2024, 108(5): 1220-1227. DOI: 10.1097/TP.0000000000004882.
- [2] SASAKI H, TANABE T, TSUJI T, et al. Mechanism and treatment for chronic antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients[J]. *Int J Urol*, 2023, 30(8): 624-633. DOI: 10.1111/iju.15197.
- [3] VOORA S, SHAH S, NADIM M K. Management of the kidney transplant recipient in the intensive care unit[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2023, 29(6): 587-594. DOI: 10.1097/MCC.0000000000001098.
- [4] MOREAU A, VAREY E, ANEGON I, et al. Effector mechanisms of rejection[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2013, 3(11): a015461. DOI: 10.1101/cshperspect.a015461.
- [5] ZHOU Q, LI T, WANG K, et al. Current status of xenotransplantation research and the strategies for preventing xenograft rejection[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 928173. DOI: 10.3389/fimmu.2022.928173.
- [6] ROSE A G. Understanding the pathogenesis and the pathology of hyperacute cardiac rejection[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2002, 11(3): 171-176. DOI: 10.1016/s1054-8807(01)00097-7.
- [7] TEJANI A, EMMETT L. Acute and chronic rejection[J]. *Semin Nephrol*, 2001, 21(5): 498-507. DOI: 10.1053/snep.2001.24945.
- [8] SALINAS T, LI C, SNOBKOWSKI C, et al. A universal urinary cell gene signature of acute rejection in kidney allografts[J]. *J Immunol Methods*, 2024, 532: 113714. DOI: 10.1016/j.jim.2024.113714.
- [9] SALINAS T, LI C, SNOBKOWSKI C, et al. Urinary cell gene signature of acute rejection in kidney allografts[J]. *medRxiv*, 2023: 2023.12.18.23300165. DOI: 10.1101/2023.12.18.23300165.
- [10] KOPECKY B J, DUN H, AMRUTE J M, et al. Donor macrophages modulate rejection after heart transplantation[J]. *Circulation*, 2022, 146(8): 623-638. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057400.
- [11] HANKS J, GIRARD C, SEHGAL S. Acute rejection post lung transplant[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2024, 30(4): 391-397. DOI: 10.1097/MCP.0000000000001078.
- [12] 郭磊, 唐一鑫, 魏然, 等. 小鼠心脏移植排斥反应抑制的研究进展[J]. *实验动物科学*, 2022, 39(3): 70-73. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6179.2022.03.014.  
GUO L, TANG Y X, WEI R, et al. Research progress on inhibition of heart transplantation rejection in mice[J]. *Lab Anim Sci*, 2022, 39(3): 70-73. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6179.2022.03.014.
- [13] CRAVEDI P, RIELLA L V, FORD M L, et al. Advancing mouse models for transplantation research[J]. *Am J Transplant*, 2024, 24(8): 1362-1368. DOI: 10.1016/j.ajt.2024.01.006.
- [14] TSENG H T, LIN Y W, HUANG C Y, et al. Animal models for heart transplantation focusing on the pathological conditions[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(5): 1414. DOI: 10.3390/biomedicines11051414.
- [15] CHEN Z, XU H, LI Y, et al. Single-cell RNA sequencing reveals immune cell dynamics and local intercellular communication in acute murine cardiac allograft rejection[J]. *Theranostics*, 2022, 12(14): 6242-6257. DOI: 10.7150/thno.75543.
- [16] MA Y, YAN G, GUO J, et al. Berberine prolongs mouse heart allograft survival by activating T cell apoptosis via the mitochondrial pathway[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 616074. DOI: 10.3389/fimmu.2021.616074.
- [17] 罗帅宇, 聂曼华, 宋磊, 等. 不同类型排斥反应受者血常规及外周血淋巴细胞亚群特征性变化[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2024, 49(3): 417-425. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2024.230543.
- [18] LUO S Y, NIE M H, SONG L, et al. Characteristic changes in blood routine and peripheral blood lymphocyte subpopulations in recipients of different types of rejection[J]. *J Centr South Univ (Med Sci)*, 2024, 49(3): 417-425. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2024.230543.
- [19] LITJENS N H R, VAN DER LIST A C J, KLEPPER M, et al. Polyfunctional donor-reactive T cells are associated with acute T-cell-mediated rejection of the kidney transplant[J]. *Clin Exp Immunol*, 2023, 213(3): 371-383. DOI: 10.1093/cei/uxad041.
- [20] PETERS A L, ROGERS M, BEGUM G, et al. T-cell infiltrate intensity is associated with delayed response to treatment in late acute cellular rejection in pediatric liver transplant recipients[J]. *Pediatr Transplant*, 2023, 27(3): e14475. DOI: 10.1111/ptr.14475.
- [21] SHAO B, ZHANG J Y, REN S H, et al. Recombinant human IL-37 attenuates acute cardiac allograft rejection in mice[J]. *Cytokine*, 2024, 179: 156598. DOI: 10.1016/j.cyto.2024.156598.
- [22] WOOD S, FENG J, CHUNG J, et al. Transient blockade of delta-like Notch ligands prevents allograft rejection mediated by cellular and humoral mechanisms in a mouse model of heart transplantation[J]. *J Immunol*, 2015, 194(6): 2899-2908. DOI: 10.4049/jimmunol.1402034.
- [23] DU G, YANG N, GONG W, et al. CD8<sup>+</sup> effector memory T cells induce acute rejection of allogeneic heart retransplants in mice possibly through activating expression of inflammatory cytokines[J]. *Exp Cell Res*,

- 2017, 355(1): 1-8. DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.02.036.
- [23] WANG X, ZHU W, CHEN H, et al. JNK signaling mediates acute rejection via activating autophagy of CD8<sup>+</sup> T cells after liver transplantation in rats[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1359859. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1359859.
- [24] SHORT S, LEWIK G, ISSA F. An immune atlas of T cells in transplant rejection: pathways and therapeutic opportunities[J]. *Transplantation*, 2023, 107(11): 2341-2352. DOI: 10.1097/TP.0000000000004572.
- [25] D'ELIOS M M, JOSIEN R, MANGHETTI M, et al. Predominant Th1 cell infiltration in acute rejection episodes of human kidney grafts[J]. *Kidney Int*, 1997, 51(6): 1876-1884. DOI: 10.1038/ki.1997.256.
- [26] ROEDDER S, KIMURA N, OKAMURA H, et al. Significance and suppression of redundant IL17 responses in acute allograft rejection by bioinformatics based drug repositioning of fenofibrate[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e56657. DOI: 10.1371/journal.pone.0056657.
- [27] ZHANG X, XU H, YU J, et al. Immune regulation of the liver through the PCSK9/CD36 pathway during heart transplant rejection[J]. *Circulation*, 2023, 148(4): 336-353. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.062788.
- [28] ZHANG H, ZHANG D, XU Y, et al. Interferon- $\gamma$  and its response are determinants of antibody-mediated rejection and clinical outcomes in patients after renal transplantation[J]. *Genes Immun*, 2024, 25(1): 66-81. DOI: 10.1038/s41435-024-00254-x.
- [29] MEZOUAR S, MEGE J L. Changing the paradigm of IFN- $\gamma$  at the interface between innate and adaptive immunity: macrophage-derived IFN- $\gamma$ [J]. *J Leukoc Biol*, 2020, 108(1): 419-426. DOI: 10.1002/JLB.4MIR0420-619RR.
- [30] JORGOVANOVIC D, SONG M, WANG L, et al. Roles of IFN- $\gamma$  in tumor progression and regression: a review[J]. *Biomark Res*, 2020, 8: 49. DOI: 10.1186/s40364-020-00228-x.
- [31] 陈璐, 倪明, 王力, 等. PMN-MDSCs 细胞对异基因造血干细胞移植术后患者 T 淋巴细胞增殖及干扰素- $\gamma$  分泌的影响[J]. *贵州医科大学学报*, 2023, 48(7): 753-758,766. DOI: 10.19367/j.cnki.2096-8388.2023.07.002.
- CHEN L, NI M, WANG L, et al. Effects of polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells on the proliferation and interferon- $\gamma$  secretion of T lymphocytes in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *J Guizhou Med Univ*, 2023, 48(7): 753-758,766. DOI: 10.19367/j.cnki.2096-8388.2023.07.002.
- [32] DALLAGI A, GIROUARD J, HAMELIN-MORRISSETTE J, et al. The activating effect of IFN- $\gamma$  on monocytes/macrophages is regulated by the LIF-trophoblast-IL-10 axis via Stat1 inhibition and Stat3 activation[J]. *Cell Mol Immunol*, 2015, 12(3): 326-341. DOI: 10.1038/cmi.2014.50.
- [33] REN J, LI N, PEI S, et al. Histone methyltransferase WHSC1 loss dampens MHC-I antigen presentation pathway to impair IFN- $\gamma$ -stimulated antitumor immunity[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(8): e153167. DOI: 10.1172/JCI153167.
- [34] PASCHER A, KLUPP J. Biologics in the treatment of transplant rejection and ischemia/reperfusion injury: new applications for TNF $\alpha$  inhibitors?[J]. *BioDrugs*, 2005, 19(4): 211-231. DOI: 10.2165/00063030-200519040-00002.
- [35] JABER F L, SHARMA Y, MUI B G, et al. Tumor necrosis factor directs allograft-related innate responses and its neutralization improves hepatocyte engraftment in rats[J]. *Am J Pathol*, 2021, 191(1): 79-89. DOI: 10.1016/j.ajpath.2020.09.014.
- [36] ISHII D, SCHENK A D, BABA S, et al. Role of TNF $\alpha$  in early chemokine production and leukocyte infiltration into heart allografts[J]. *Am J Transplant*, 2010, 10(1): 59-68. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02921.x.
- [37] XU Z, MAO X, LU X, et al. Dual-targeting nanovesicles carrying CSF1/CD47 identified from single-cell transcriptomics of innate immune cells in heart transplant for alleviating acute rejection[J]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13(7): e2302443. DOI: 10.1002/adhm.202302443.
- [38] KONIECZNY B T, DAI Z, ELWOOD E T, et al. IFN- $\gamma$  is critical for long-term allograft survival induced by blocking the CD28 and CD40 ligand T cell costimulation pathways[J]. *J Immunol*, 1998, 160(5): 2059-2064. DOI: 10.4049/jimmunol.160.5.2059.

(收稿日期: 2024-10-30)

(本文编辑: 方引超 吴秋玲)