

从肿瘤免疫到器官移植免疫

周古翔 李一萱 郑瑾

【摘要】 主要组织相容性复合体在免疫应答过程中扮演着重要角色，与肿瘤的发生发展和器官移植密切相关。细胞免疫在肿瘤免疫和器官移植免疫中占据重要地位，体液免疫在器官移植免疫中的作用同样不可忽视。器官移植需要诱导和维持免疫耐受，而肿瘤发展过程中会产生免疫逃逸现象。深入探讨和比较肿瘤免疫逃逸与器官移植免疫耐受的机制，对于制定合理的免疫耐受诱导策略、提高器官移植患者的生存质量及延长存活时间具有重要意义。

【关键词】 主要组织相容性复合体；肿瘤免疫；器官移植免疫；免疫逃逸；免疫耐受；排斥反应；抗原提呈细胞；树突状细胞

【中图分类号】 R617, R730.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2025) 02-0007-08

From tumor immunity to organ transplantation immunity Zhou Guxiang, Li Yixuan, Zheng Jin. Department of Kidney Transplantation, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China
Corresponding author: Zheng Jin, Email: jzheng@mail.xjtu.edu.cn

【Abstract】 The major histocompatibility complex plays a crucial role in the immune response process, which is closely related to the occurrence and development of tumors and organ transplantation. Cellular immunity occupies an important position in tumor immunity and organ transplantation immunity, while humoral immunity also plays a significant role in organ transplantation immunity. Organ transplantation requires the induction and maintenance of immune tolerance, while tumors develop immune escape phenomena during their progression. In-depth exploration and comparison of the mechanisms of tumor immune escape and organ transplantation immune tolerance are of great significance for formulating reasonable immune tolerance induction strategies, improving the quality of life and prolonging the survival time of organ transplant patients.

【Key words】 Major histocompatibility complex; Tumor immunity; Organ transplantation immunity; Immune escape; Immune tolerance; Rejection; Antigen-presenting cell; Dendritic cell

主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 是一组紧密连锁的基因群，主要功能包括抗原提呈、免疫调节及参与移植排斥反应。MHC 被称为人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 复合体，其相应的分子在针对细胞内病原体的免疫应答中发挥关键作用^[1]。MHC 主要分为 MHC

I 分子和 II 分子。MHC I 分子广泛表达于所有体细胞上，主要提呈内源性抗原，激活 CD8⁺ T 细胞以诱导细胞毒性反应；而 MHC II 分子主要分布于抗原提呈细胞 (antigen-presenting cell, APC)，如树突状细胞 (dendritic cell, DC)、B 细胞和巨噬细胞，激活 CD4⁺ T 细胞并增强免疫应答。

DOI: 10.12464/j.issn.1674-7445.2025013

基金项目: 陕西省重点研发计划项目 (2024SF2-GJHX-21); 国家自然科学基金 (82170768)

作者单位: 710061 西安, 西安交通大学第一附属医院肾移植科

作者简介: 周古翔 (ORCID 0009-0008-2001-5900), 博士研究生, 研究方向为器官移植免疫, Email: dfl2017656568z@stu.xjtu.edu.cn

通信作者: 郑瑾 (ORCID 0000-0002-0767-6260), 教授, 研究方向为器官移植免疫、器官缺血-再灌注损伤、器官移植病理、肾脏间质纤维化及肿瘤诊疗新靶点的筛选与鉴定, Email: jzheng@mail.xjtu.edu.cn

MHC 的发现得益于对近交系小鼠和同系小鼠的研究。Doherty 和 Zinkernagel^[1] 在研究淋巴细胞对脉络丛脑膜炎病毒感染的小鼠的免疫反应时, 首次发现了 MHC 的关键作用, 从而推动了对免疫系统的深入研究^[2]。1958 年, Jean Dausset 在临床工作中检测到含有白细胞抗体的血清, 发现某些血清能够与绝大多数供血者的白细胞发生凝集反应, 提出这些抗体属于一个关联系统, 即 HLA^[3]。他发现 HLA 与器官移植的成功率密切相关, 成为控制排斥反应的主要基因位点。

近年来的研究进一步强调了 HLA 表位匹配在器官移植中的重要性, 特别是 HLA 功能表位 (Eplet) 匹配与新生供者特异性抗体 (donor specific antibody, DSA) 的产生、抗体介导的排斥反应 (antibody-mediated rejection, AMR) 均存在密切联系, 有望通过改善匹配方式提高移植成功率^[4]。

1 MHC 与肿瘤

MHC 分子是机体免疫反应的重要组成部分, 主要参与免疫细胞的识别和抗原提呈过程^[5]。MHC 分子与 CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞的应答密切相关, 其中 CD8⁺ T 细胞是主要的肿瘤特异性杀伤 T 细胞, 它们通过识别 MHC 分子上提呈的肿瘤抗原, 实现对肿瘤细胞的免疫杀伤。在正常情况下, 当肿瘤抗原被提呈到 MHC I 分子上时, CD8⁺ T 细胞通过 T 细胞受体 (T cell receptor, TCR) 识别 MHC I 分子上的抗原复合物, 启动一系列免疫反应, 包括释放细胞毒素 (如穿孔素、颗粒酶等) 并诱导肿瘤细胞凋亡^[6]。此外, 肿瘤抗原经过内源性修饰加工成小分子肽后, 装载到 MHC I 分子上, 进一步提呈给细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL), 从而激活和调节免疫应答^[7]。另一方面, MHC II 分子主要向 CD4⁺ T 细胞提呈肿瘤抗原, 激活的 CD4⁺ T 细胞分泌多种细胞因子 (如干扰素- γ 和肿瘤坏死因子)^[8], 进一步促进肿瘤特异性 CD8⁺ T 细胞和 B 细胞的激活, 扩大免疫反应的规模并提高杀伤力。此外, 其他 APC 也通过 MHC 分子参与抗原提呈, 调节免疫应答^[9]。MHC 抗原提呈过程非常复杂, 受多种因素调控, 在不同的免疫状态和个体之间可能存在差异^[5]。深入研究 MHC 抗原提呈的机制, 对于充分理解免疫系统的功能及制定新的免疫治疗策略以提高肿瘤治疗效果具

有重要意义。

2 MHC 与器官移植

MHC 的研究最初源于对排斥反应的研究, 因此 HLA 与器官移植的排斥反应密切相关。器官移植物的存活在很大程度上取决于供者和受者之间的 HLA 型别是否匹配^[6]。在同种异体移植中, HLA 型别不符是导致宿主抗移植物急性排斥反应 (如实体器官移植中的排斥反应) 和移植物抗宿主反应 (常见于骨髓移植) 的主要原因^[10]。MHC I 分子和 II 分子是造成机体发生同种异体移植排斥反应的主要抗原, 供者和受者之间 MHC 的相似水平对二者的相容性有着直观的体现。供-受者间 MHC 相似性越高, 移植的成功率大大提高。移植前, 借助 HLA 检测开展组织配型极为关键, 其目的在于挑选出与受者 HLA 尽可能相似的供者, 从而降低排斥反应发生的可能性, 延长移植物的存活时间。在移植后如发生排斥反应, 需进行恰当的免疫抑制^[10]。人类同种异体移植时发生的排斥反应, 从本质上讲, 是受者 T 细胞所介导的针对移植抗原的免疫应答。这一免疫应答的引发, 是源于受者 TCR 对移植物细胞上同种异型抗原的识别^[11]。

受者 T 细胞可以通过 3 种机制被激活: 直接、间接和半直接提呈^[12] (图 1)。在直接提呈中, 受者 TCR 直接识别供者细胞表面 MHC 分子上的抗原。相对而言, 间接提呈则是指受者的 APC 摄取并处理供者细胞的抗原, 然后通过其自身的 MHC 分子将这些抗原提呈给受者的 T 细胞, 进一步激活 T 细胞的免疫应答。当受者 DC 在移植物引流的继发性淋巴器官中捕获供者来源的细胞外小泡群, 从而获得供者多肽-MHC 复合物时, 继而发生半直接提呈^[13] (图 1)。这一现象在移植后的免疫监测中尤为重要, 可能会影响排斥反应的进程和免疫耐受的形成。

3 肿瘤免疫与器官移植免疫的异同

免疫学主要是研究生物体内针对抗原产生的免疫应答及其机制。免疫应答是指机体受到抗原刺激后, 识别和清除抗原物质来保护机体的过程。当肿瘤发生后, 机体能够依靠免疫应答来发挥抗肿瘤作用。英国科学家 Medawar 证实, 器官移植免疫应答的本质即为受者免疫系统针对移植器官所产生的排斥反应现象^[14]。肿瘤免疫应答和器官移植免疫应答的过程如图 1 所示。

3.1 肿瘤免疫与器官移植免疫的抗原比较

细胞恶变过程中产生的新抗原被称为肿瘤抗原（图 1A），可由基因突变或静止基因激活引起^[15]。细胞会降解这些新抗原并产生一些短肽，它们能够与 MHC I 分子结合并提呈于细胞表面，从而被 CTL 识别^[5]。此外，有些细胞发生恶变后会暴露在正常情况下隐蔽的抗原决定簇，形成肿瘤相关性抗原（tumor-associated antigen, TAA），可被 B 细胞识别并产生抗体。肿瘤抗原分为 TAA 和肿瘤特异性抗原（tumor-specific antigen, TSA），其中 TSA 仅存在于特定肿瘤细胞上，是诱导 T 细胞发生免疫应答的主要抗原^[15]。移植抗原是引发器官移植免疫应答的抗原，主要包括 MHC 和次要组织相容性抗原^[16]，移植过程中的完整活细胞、脱落细胞及残留淋巴细胞的相关抗原均可成为免疫应答的抗原（图 1B）。

3.2 肿瘤免疫与器官移植免疫的机制比较

在抗肿瘤免疫中，细胞免疫被认为是主要方式，而体液免疫通常在特定情况下发挥辅助作用。在同种异基因器官移植后，由于供者与受者间的组织相容性抗原存在差异，会刺激彼此的免疫系统，引发宿主抗移植物或移植物抗宿主的排斥现象（图 1B）。移植抗原所诱发的细胞免疫与体液免疫应答均会参与该排斥反应过程。

3.2.1 固有免疫 对免疫原性强的肿瘤，适应性免疫应答发挥主要作用；而对于免疫原性弱的肿瘤，固有免疫则显得尤为重要。DC 在排斥反应中是关键因素，其产生共刺激分子并活化 T 细胞。中性粒细胞和巨噬细胞也可增强 T 细胞介导的排斥反应（T cell-

mediated rejection, TCMR），促进其向靶器官迁移^[17]。

3.2.2 体液免疫 在抗肿瘤免疫中，抗体虽然不是主要因素，但可以通过激活补体系统、抗体依赖细胞介导的细胞毒性作用（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC）等途径发挥一定作用。类似地，在排斥反应中，抗体通过激活补体和 ADCC 直接破坏靶细胞，产生排斥作用^[18]。同时也可活化补体-凝血系统，导致血管扩张且通透性增加、白细胞趋化浸润、血小板凝集，进而引发血栓形成等一系列病理性变化（图 1B），最终造成移植器官受到排斥的现象^[19]。AMR 也称为 B 细胞介导的排斥反应或体液排斥反应，是肾移植术后的重要并发症之一，可导致移植肾脏功能障碍或丢失^[20]。DSA 与 AMR 的发生密切相关，DSA 与供者 HLA，尤其是微血管内皮细胞表面的 HLA II 类抗原相互作用，启动排斥反应，导致内皮功能障碍和微血管炎症发生^[19]。

3.2.3 细胞免疫 在抗肿瘤免疫中，细胞免疫相较于体液免疫更为重要，T 细胞、自然杀伤（natural killer, NK）细胞和巨噬细胞均发挥重要作用^[21-22]。T 细胞通过识别 MHC 分子上的 TSA 进行杀伤，CTL 通过直接识别或分泌细胞因子来杀伤肿瘤细胞，而 CD4⁺辅助性 T 细胞则通过分泌淋巴因子来增强 CTL 的功能，并激活巨噬细胞（图 1A）。NK 细胞无需预先致敏，即可对肿瘤细胞实施攻击^[21]。DC 能通过多种方式激活有效的抗肿瘤 T 细胞和免疫反应，但也可能受肿瘤因子的影响，导致免疫耐受和肿瘤发展^[23]。巨噬细胞不仅作为 APC 加工和提呈肿瘤抗原，还直接参与肿瘤细胞的杀伤过程^[24]。中性粒细胞与嗜酸性粒

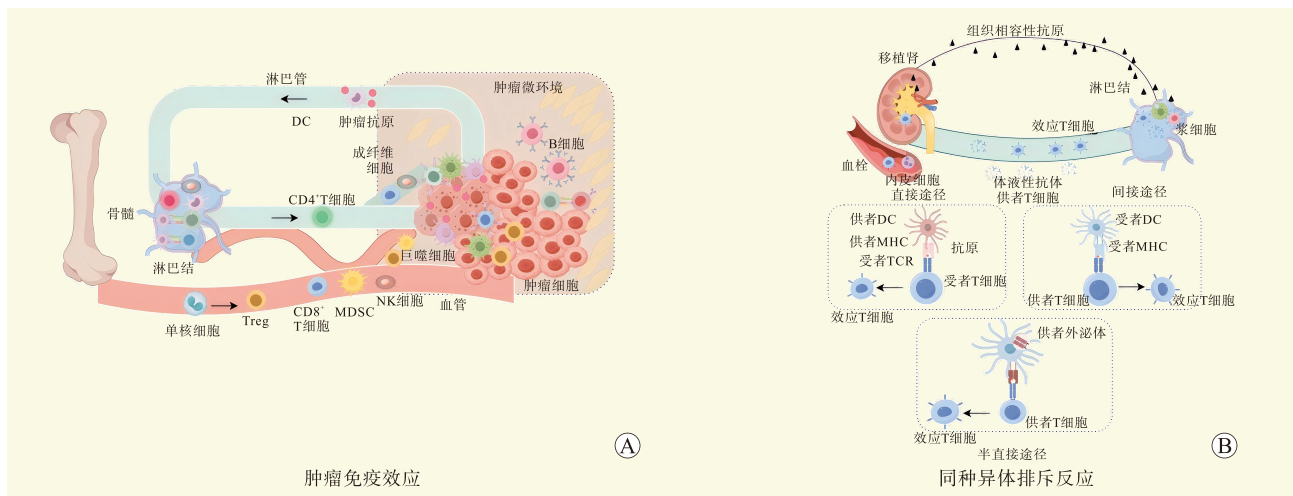


图 1 肿瘤免疫应答与器官移植免疫应答的比较

Figure 1 Comparison of tumor immune response and organ transplantation immune response

细胞也发挥一定的抗肿瘤作用^[25]。TCMR 是器官移植免疫应答的主要效应机制之一，也称细胞排斥反应，是最常见的急性排斥反应类型^[26]。其诊断依赖于 Banff 病理学分级，主要由移植抗原或以往排斥反应中的记忆 T 细胞引发^[27]。迟发型超敏反应性 CD4⁺ T 细胞借助引发迟发型超敏反应性炎症来诱发排斥反应，随后 CTL 通过直接接触以及释放淋巴毒素施展杀伤靶细胞的作用，从而导致免疫损伤。在此过程中，多种免疫细胞、炎症细胞以及细胞因子均参与其中^[28]。

4 从肿瘤免疫逃逸到器官移植免疫耐受

21 世纪初，Dunn 和 Schreider 提出了“肿瘤免疫编辑”（cancer immunoediting）假说^[29]，将肿瘤的发展分为 3 个阶段：清除、相持和逃逸（图 2A）。

“肿瘤免疫编辑”假说是当前被认可的肿瘤免疫逃逸理论^[30]。肿瘤免疫逃逸机制多种多样，例如肿瘤细胞通过低表达、遮盖抗原或抗原变异等方式来达到逃避免疫监控的目的，同时肿瘤微环境的改变可诱导免疫抑制。

4.1 肿瘤细胞自身变化发生直接逃逸

肿瘤细胞可通过多种方式直接逃避免疫监视。首先，肿瘤细胞免疫原性减弱，肿瘤细胞与正常细胞相似，只有少数异常蛋白质具有免疫原性。在免疫选择作用下，免疫原性较弱的肿瘤细胞能够逃脱免疫监视并增殖。肿瘤细胞表面的程序性细胞死亡蛋白配体 1 与浸润于淋巴细胞表面的程序性细胞死亡蛋白 1 结合，可抑制淋巴细胞的功能并诱导其凋亡，促进肿瘤细胞免疫逃逸^[31]。

肿瘤细胞可丧失或改变抗原性，这种现象称为“抗原调变”（antigen modulation）^[32]。例如，肿瘤细胞通过降低 MHC 分子的表达或改变其抗原肽的提呈能力，从而逃避免疫系统的识别^[33]（图 2B）。肿瘤细胞还能够释放可溶性抗原分子并与抗体结合形成复合物，消耗抗肿瘤抗体，抑制 ADCC 效应^[34]。肿瘤细胞中的表观遗传变化 [如 DNA 甲基化、组蛋白修饰和微小 RNA（micro RNA, miR）的改变] 可影响编码肿瘤抗原和细胞因子的基因，从而促进免疫逃逸^[35]（图 2B）。同时，肿瘤细胞中 NF- κ B、JAK/STAT、PI3K/AKT 和 BRAF-MAPK 等信号通路的持续

激活可抵抗细胞凋亡，并诱导慢性炎症反应^[36]。肿瘤细胞分泌的细胞因子 [如转化生长因子（transforming growth factor, TGF）- β 、白细胞介素（interleukin, IL）-10] 可增加抗凋亡分子的表达，打破凋亡信号平衡，导致肿瘤细胞在免疫监视中抵抗凋亡^[33]。此外，肿瘤干细胞能够自我更新，可生成多种异质性肿瘤细胞，从而在免疫监视下获得存活优势^[37]（图 2B）。

4.2 肿瘤免疫微环境介导免疫逃逸

Paget 在 19 世纪提出的“种子与土壤”学说（seed and soil hypothesis）强调了肿瘤微环境（tumor microenvironment）对肿瘤发展的重要性^[38]。肿瘤微环境由多种浸润免疫细胞及间质细胞组成，正常微环境可抑制肿瘤细胞生长，而肿瘤细胞通过重塑微环境来促进自身生长（图 2A）。抑制性分子主要包括免疫抑制性分子、共抑制信号及促凋亡分子、趋化因子、代谢酶及脉管生长因子，它们和间质细胞一起形成稳定的免疫微环境，协助肿瘤细胞逃避机体的免疫监视并促进肿瘤生长。调节性 T 细胞（regulatory T cell, Treg）是抑制性免疫细胞的典型代表^[39]，通过分泌免疫抑制因子如 IL-10 和 TGF- β ，抑制 CD8⁺ T 细胞和其他效应细胞发挥功能，促进肿瘤免疫逃逸^[40]（图 2B）。研究表明，肿瘤细胞可以通过释放 miR-124 来促进 Treg 的扩增，进一步增强免疫抑制^[41-42]。骨髓来源的抑制性细胞（myeloid-derived suppressor cell, MDSC）能够明显抑制免疫细胞应答，且高表达诱导型一氧化氮合酶与精氨酸酶 1，其中产生的一氧化氮可诱导 T 细胞凋亡，抑制 STAT5 相关信号通路，还能形成过氧化亚硝酸盐^[43]，而精氨酸酶 1 可显著削减肿瘤微环境中 L-精氨酸的含量，进而破坏 T 细胞的增殖能力。同时，肿瘤的发生与发展必须依靠肿瘤细胞进行代谢重编程，如此才能满足其增加的生物能量和生物合成方面的需求^[43]。研究显示，肿瘤细胞的代谢重编程不仅会推动肿瘤的发展，增强其增殖和适应恶劣环境的能力也有助于逃避免疫反应^[44]。

4.3 器官移植免疫耐受

器官移植是治疗终末期器官衰竭的有效方式，但排斥反应和免疫抑制药的不良反应限制了受者的生存期与生活质量。诱导器官移植免疫耐受是研究器官移植的重要方向，将肿瘤免疫逃逸与器官移植免疫耐受的机制进行比较，有望为移植免疫耐受的研究提供新思路。

4.3.1 免疫耐受的机制 免疫耐受是指机体针对特定

抗原不触发免疫应答的一种状态，这一过程涉及先天性和适应性免疫细胞间的协同作用。免疫耐受主要分为中枢免疫耐受和外周免疫耐受两种类型，中枢免疫耐受主要发生在原发性淋巴器官，通过淋巴细胞（包括 T 细胞和 B 细胞）对自身抗原的负选择机制实现^[45]；外周免疫耐受则发生在除原发性淋巴器官外的体内环境，它涉及多种机制，包括适应性和先天性免疫细胞的信号通路及其对自身反应性淋巴细胞的压制、适应性和先天性免疫细胞的功能缺陷和诱导性 Treg 的发育（图 2C）。B 细胞接受 T 细胞的特定刺激后启动同种抗体的生成。耐受的实现依赖于两种机制：自身反应性 B 细胞的克隆删除以及通过 B 细胞受体基因重排生成新特异性受体的受者编辑（图 2C）。有效的 T 细胞信号传导需要抗原特异性受体的第一信号和共刺激信号的第二信号，阻断共刺激信号可导致抗原特异性细胞凋亡和免疫耐受的形成^[45-46]（图 2C）。Treg 在外周免疫耐受中发挥重要作用，通过分泌免疫抑制因子来抑制自身反应性免疫应答^[46]（图 2C）。

4.3.2 诱导器官移植免疫耐受的方法 诱导器官移植免疫耐受的策略包括胸腺内注射抗原、阻断共刺激信号、形成混合嵌合体 and 清除 T 细胞等。胸腺内抗原的注射可通过影响 T 细胞的选择过程来促进免疫耐受^[47]。阻断 CD28/B7 和 CD40/CD40L 共刺激信号已在灵长类动物中显示出诱导免疫耐受的潜力^[48]。在移

植免疫激活的高峰期中，使用抗胸腺细胞球蛋白、抗 CD52 单克隆抗体或抗 CD3 单克隆抗体等药物在短期内清除受者体内的 T 细胞，可致新生淋巴细胞形成免疫耐受^[49]。混合嵌合体的形成则通过骨髓移植与器官移植相结合来诱导免疫耐受，并取得了显著的临床进展^[50]。

此外，调节性细胞疗法也在诱导免疫耐受的研究中显示出一定潜力，体外培养的供者特异性 Treg 和诱导的耐受性 DC 均可在移植后增强免疫耐受^[51-52]。通过引导免疫系统对供者抗原的耐受而非排斥反应来开发特异性疫苗进行接种，也是实现移植免疫耐受的一种潜在策略^[53]。最新研究还探索了基因工程效应 T 细胞转导和嵌合抗原受体 T 细胞在自身免疫性疾病中的应用，为诱导免疫耐受提供了新思路^[54-56]。

在成功获得供者特异性移植免疫耐受的受者中，免疫应答和免疫耐受是相互制约、相互作用的复杂过程，而肿瘤发生发展中的免疫逃逸也为诱导免疫耐受提供了新思路，二者在许多方面存在共通之处。研究表明，DC 也可促进对同种异体抗原的耐受，其通常由未成熟状态所致耐受性 DC 介导^[57]，这类 DC 可能通过低表达 MHC II 分子和共刺激分子来诱导 T 细胞的无反应性和克隆缺失^[58]，也可能通过 Fas/FasL 通路和表达吡啶胺 2,3-双加氧酶来诱导幼稚和记忆性 T 细胞的凋亡，这与肿瘤免疫逃逸的机制一致。在肿瘤免疫逃逸与器官移植免疫耐受过程中，Treg 的作

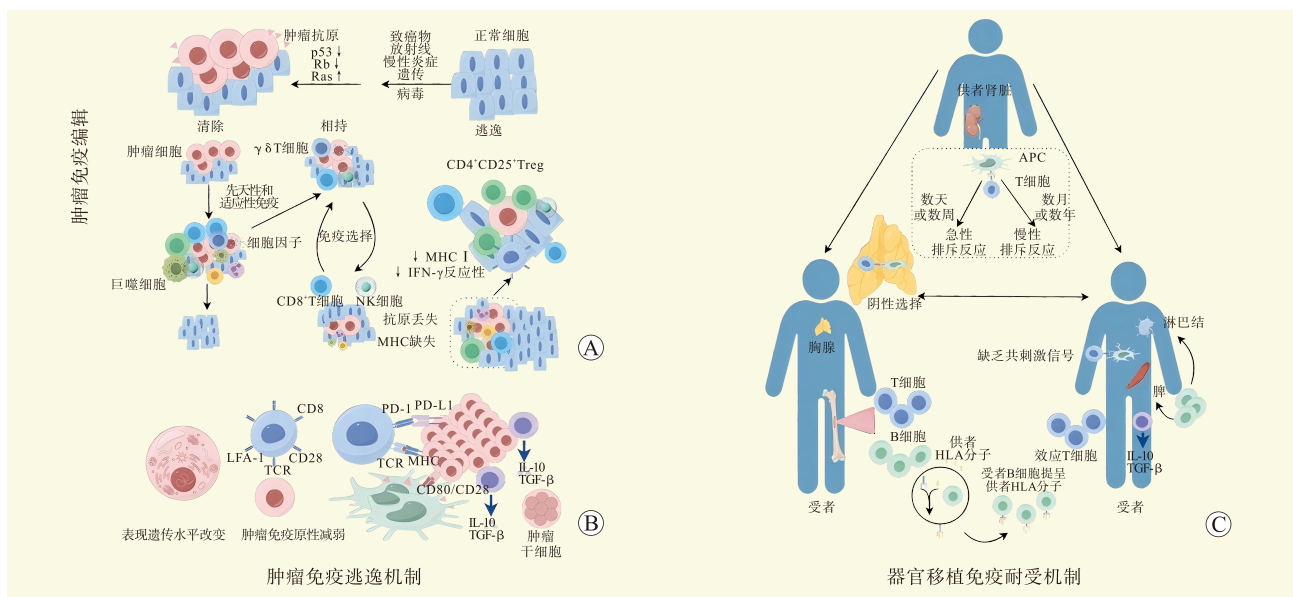


图 2 肿瘤免疫逃逸机制与器官移植免疫耐受机制的比较

Figure 2 Comparison of tumor immune escape mechanism and organ transplantation immune tolerance mechanism

用尤为关键^[59]，动物移植模型相关研究表明，阻断细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 或 IL-10 的活性可以逆转 Treg 介导的免疫调节功能，而过继性 Treg 治疗则能够缓解许多动物模型中的急性和慢性移植物排斥反应^[51, 59]。在肿瘤免疫逃逸过程中，Treg 在肿瘤微环境中分泌多种免疫抑制因子从而促进肿瘤逃逸。肿瘤免疫逃逸和器官移植免疫耐受在移植肿瘤学中存在重叠甚至冲突，肿瘤免疫逃逸与器官移植免疫耐受的机制比较如图 2 所示。无论是否接受肝移植，免疫检查点抑制剂在肝细胞癌患者中的应用均显著改善预后^[60]。随着对免疫耐受机制不断加深的理解，诱导移植免疫耐受有望取得成功并推广至临床中应用，最终实现移植植物在无需使用免疫抑制药的情况下可长期存活。

5 小结与展望

MHC 不仅与排斥反应密切相关，还广泛参与免疫应答的诱导与调节。通过提呈肿瘤抗原，MHC 充当肿瘤与免疫系统之间的桥梁来发挥关键作用。然而，肿瘤细胞能通过改变 MHC 的表达和功能来逃避免疫监视，同时控制自身生理耐受能力从而避免免疫杀伤。未来的研究应致力于更深入理解肿瘤细胞逃避免疫监视的具体分子机制，开发更为精准的靶向疗法，制定新型的免疫治疗策略，如针对 TSA 的靶向免疫疗法和免疫检查点抑制剂的联合应用等，以克服肿瘤免疫逃逸并提高治疗效果^[61]。同时，诱导和维持免疫耐受是研究器官移植的前沿与挑战，因此，通过借鉴肿瘤细胞的免疫逃逸机制，开发诱导移植免疫耐受的潜在治疗方案是有必要的。通过深入探索移植免疫耐受的分子机制可寻找新干预手段，如 Treg 亚群平衡和环境因素对免疫细胞功能的影响^[46, 51]。利用 CRISPR/Cas9 等基因编辑技术和 RNA 干扰技术，精准调控免疫细胞的活性，设计移植特异性嵌合抗原受体 Treg 治疗方案，实现特定基因的点对点修饰，研发个体化治疗策略^[54]。此外，还能结合免疫与再生医学技术，如干细胞诱导治疗，促进移植后免疫耐受状态的形成与维持^[62]。尽管对 MHC 限制与耐受诱导的多个方面已有所了解，但将这些发现整合成完整的理论框架仍面临一定困难，因此，未来需要进一步研究，以深入理解肿瘤发生和器官移植中的免疫机制，寻找有效的途径来诱导和维持器官移植免疫耐受，从而改善患者预后。

参考文献:

- [1] ZINKERNAGEL R M, DOHERTY P C. The discovery of MHC restriction[J]. *Immunol Today*, 1997, 18(1): 14-17. DOI: 10.1016/s0167-5699(97)80008-4.
- [2] ZINKERNAGEL R M. Science and sensibility: an interview with professor Rolf M. Zinkernagel, Nobel prize winner for medicine 1996. interview by Hrishikesh Satish Kulkarni and Ajit H. Goenka[J]. *MedGenMed*, 2007, 9(4): 28.
- [3] VAN ROOD J J, CLAAS F H J, BRAND A, et al. Half a century of Dutch transplant immunology[J]. *Immunol Lett*, 2014, 162(2 Pt B): 145-149. DOI:10.1016/j.imlet.2014.10.017.
- [4] BELLAMY C O C, O'LEARY J G, ADEYI O, et al. Banff 2022 liver group meeting report: monitoring long-term allograft health[J]. *Am J Transplant*, 2024, 24(6): 905-917. DOI: 10.1016/j.ajt.2024.03.008.
- [5] PETERS B, NIELSEN M, SETTE A. T cell epitope predictions[J]. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38: 123-145. DOI: 10.1146/annurev-immunol-082119-124838.
- [6] 纪元, 陈明洋. CD8⁺ T 细胞在肿瘤免疫中的研究进展[J]. *解剖科学进展*, 2024, 30(4): 440-442. DOI: 10.16695/j.cnki.1006-2947.2024.04.028.
- [7] JI Y, CHEN M Y. Research progress of CD8⁺ T cells in tumor immunity[J]. *Prog Anat Sci*, 2024, 30(4): 440-442. DOI: 10.16695/j.cnki.1006-2947.2024.04.028.
- [8] ZHANG W, ZHAI Y, CAI Y, et al. Enhancing immunotherapy efficacy against MHC-I deficient triple-negative breast cancer using LCL161-loaded macrophage membrane-decorated nanoparticles[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14(7): 3218-3231. DOI: 10.1016/j.apsb.2024.04.009.
- [9] ISHINA I A, ZAKHAROVA M Y, KURBATSKAIA I N, et al. MHC class II presentation in autoimmunity[J]. *Cells*, 2023, 12(2): 314. DOI: 10.3390/cells12020314.
- [10] VAN KASTEREN S I, OVERKLEEF H, OVAA H, et al. Chemical biology of antigen presentation by MHC molecules[J]. *Curr Opin Immunol*, 2014, 26: 21-31. DOI: 10.1016/j.coi.2013.10.005.
- [11] HIRATA M, YAGI S, ITO T, et al. Impact of very early introduction of everolimus on liver regeneration after partial liver transplantation in rats[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2023, 30(7): 882-892. DOI: 10.1002/jhbp.1310.
- [12] TURNER D L, GORDON C L, FARBER D L. Tissue-resident T cells, in situ immunity and transplantation[J]. *Immunol Rev*, 2014, 258(1): 150-166. DOI: 10.1111/imr.12149.
- [13] SUNDSTROM J B, ANSARI A A. Comparative study of the role of professional versus semiprofessional or nonprofessional antigen presenting cells in the rejection of vascularized organ allografts[J]. *Transpl Immunol*, 1995, 3(4): 273-289. DOI: 10.1016/0966-3274(95)80013-1.
- [14] DUNETON C, WINTERBERG P D, FORD M L. Activation and regulation of alloreactive T cell immunity in solid organ transplantation[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2022, 18(10): 663-676. DOI: 10.1038/s41581-022-00600-0.

- [14] RIBATTI D. Peter Brian Medawar and the discovery of acquired immunological tolerance[J]. *Immunol Lett*, 2015, 167(2): 63-66. DOI: 10.1016/j.imlet.2015.07.004.
- [15] 陈劲松, 王丹. 肿瘤新抗原在肿瘤免疫治疗中的应用研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2024, 49(10): 1213-1220. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.1340.2024.0426.
CHEN J S, WANG D. Research progress of neoantigens in tumor immunotherapy[J]. *Med J Chin People's Liberation Army*, 2024, 49(10): 1213-1220. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.1340.2024.0426.
- [16] CHINEN J, BUCKLEY R H. Transplantation immunology: solid organ and bone marrow[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(2 Suppl 2): S324-S335. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.11.014.
- [17] LIN C M, GILL R G. Direct and indirect allograft recognition: pathways dictating graft rejection mechanisms[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2016, 21(1): 40-44. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000263.
- [18] AHUJA H K, AZIM S, MALUF D, et al. Immune landscape of the kidney allograft in response to rejection[J]. *Clin Sci*, 2023, 137(24): 1823-1838. DOI: 10.1042/CS20230493.
- [19] ZHANG R. Donor-specific antibodies in kidney transplant recipients[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018, 13(1): 182-192. DOI: 10.2215/CJN.00700117.
- [20] 郑瑾, 薛武军. 肾移植排斥反应免疫风险评估与监测[J]. *器官移植*, 2021, 12(6): 643-650. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2021.06.002.
ZHENG J, XUE W J. Assessment and monitoring of immune risk of kidney transplantation rejection[J]. *Organ Transplant*, 2021, 12(6): 643-650. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2021.06.002.
- [21] BOTTINO C, PICANT V, VIVIER E, et al. Natural killer cells and engagers: powerful weapons against cancer[J]. *Immunol Rev*, 2024, 328(1): 412-421. DOI: 10.1111/imr.13384.
- [22] 李雨凝, 张乐蒙. 肿瘤相关巨噬细胞在抗肿瘤免疫治疗中的应用及展望[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2024, 45(6): 983-993. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).20241030.004.
LI Y N, ZHANG L M. Application and prospect of tumor-associated macrophages in anti-tumor immunotherapy[J]. *J Sun Yat Sen Univ Med Sci*, 2024, 45(6): 983-993. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).20241030.004.
- [23] HERAS-MURILLO I, ADÁN-BARRIENTOS I, GALÁN M, et al. Dendritic cells as orchestrators of anticancer immunity and immunotherapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21(4): 257-277. DOI: 10.1038/s41571-024-00859-1.
- [24] CHRISTOFIDES A, STRAUSS L, YEO A, et al. The complex role of tumor-infiltrating macrophages[J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(8): 1148-1156. DOI: 10.1038/s41590-022-01267-2.
- [25] WU Y, MA J, YANG X, et al. Neutrophil profiling illuminates anti-tumor antigen-presenting potency[J]. *Cell*, 2024, 187(6): 1422-1439. e24. DOI:10.1016/j.cell.2024.02.005.
- [26] LAFFERTY K J, PROWSE S J, BABCOCK S, et al. The allograft response[J]. *Surg Clin North Am*, 1986, 66(6): 1231-1253. DOI: 10.1016/s0039-6109(16)44084-3.
- [27] ABOU-DAYA K I, TIEU R, ZHAO D, et al. Resident memory T cells form during persistent antigen exposure leading to allograft rejection[J]. *Sci Immunol*, 2021, 6(57): eabc8122. DOI: 10.1126/sciimmunol.abc8122.
- [28] WYBURN K R, JOSE M D, WU H, et al. The role of macrophages in allograft rejection[J]. *Transplantation*, 2005, 80(12): 1641-1647. DOI: 10.1097/01.tp.0000173903.26886.20.
- [29] DUNN G P, OLD L J, SCHREIBER R D. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting[J]. *Immunity*, 2004, 21(2): 137-148. DOI: 10.1016/j.immuni.2004.07.017.
- [30] BURI M C, SHOEB M R, BYKOV A, et al. Natural killer cell-mediated cytotoxicity shapes the clonal evolution of B cell leukaemia[J]. *Cancer Immunol Res*, 2024, DOI:10.1158/2326-6066.CIR-24-0189[Epub ahead of print].
- [31] QIN J, YANG J, CUI H, et al. Exosomal miR-552-5p regulates the role of NK cells in EMT of gastric cancer via the PD-1/PD-L1 axis[J]. *J Cancer*, 2025, 16(2): 406-416. DOI: 10.7150/jca.102360.
- [32] JHUNJHUNWALA S, HAMMER C, DELAMARRE L. Antigen presentation in cancer: insights into tumour immunogenicity and immune evasion[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(5): 298-312. DOI: 10.1038/s41568-021-00339-z.
- [33] ZHENG P, WANG G, LIU B, et al. Succinate nanomaterials boost tumor immunotherapy via activating cell pyroptosis and enhancing MHC-I expression[J]. *J Am Chem Soc*, 2025. DOI:10.1021/jacs.4c09566.
- [34] 张锦鹏, 李瑞超, 高轩, 等. 肿瘤免疫逃逸机制的研究进展[J]. *生命的化学*, 2017, 37(3): 367-372. DOI: 10.13488/j.smhx.20170310.
ZHANG J P, LI R C, GAO X, et al. Research progress on the mechanism of tumor immune escape[J]. *Chem Life*, 2017, 37(3): 367-372. DOI: 10.13488/j.smhx.20170310.
- [35] ZHANG E, HE P. The function of histone methyltransferase SETDB1 and its roles in liver cancer[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2024, 12: 1500263. DOI: 10.3389/fcell.2024.1500263.
- [36] NIU X, YOU Q, HOU K, et al. Autophagy in cancer development, immune evasion, and drug resistance[J]. *Drug Resist Updat*, 2025, 78: 101170. DOI: 10.1016/j.drug.2024.101170.
- [37] AN J, HU X, LIU F. Current understanding of cancer stem cells: immune evasion and targeted immunotherapy in gastrointestinal malignancies[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1114621. DOI: 10.3389/fonc.2023.1114621.
- [38] AKHTAR M, HAIDER A, RASHID S, et al. Paget's "seed and soil" theory of cancer metastasis: an idea whose time has come[J]. *Adv Anat Pathol*, 2019, 26(1): 69-74. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000219.
- [39] SHEN Y, WANG H, MA Z, et al. Sorafenib promotes Treg cell differentiation to compromise its efficacy via VEGFR/AKT/Foxo1 signaling in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2024: 101454. DOI:10.1016/j.jcmgh.2024.101454.
- [40] CHEN R, CHEN L, WANG C, et al. CAR-T treatment for cancer: prospects and challenges[J]. *Front Oncol*,

- 2023, 13: 1288383. DOI: 10.3389/fonc.2023.1288383.
- [41] DU G, DOU C, SUN P, et al. Regulatory T cells and immune escape in HCC: understanding the tumor microenvironment and advancing CAR-T cell therapy [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1431211. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1431211.
- [42] GAO T, LIN Y Q, YE H Y, et al. miR-124 delivered by BM-MSCs-derived exosomes targets MCT1 of tumor-infiltrating Treg cells and improves ovarian cancer immunotherapy [J]. *Neoplasma*, 2023, 70(6): 713-721. DOI: 10.4149/neo_2023_230711N362.
- [43] ZHANG X, SONG W, GAO Y, et al. The role of tumor metabolic reprogramming in tumor immunity [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(24): 17422. DOI: 10.3390/ijms242417422.
- [44] DE MARTINO M, RATHMELL J C, GALLUZZI L, et al. Cancer cell metabolism and antitumour immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2024, 24(9): 654-669. DOI: 10.1038/s41577-024-01026-4.
- [45] BOIKO J R, HILL G R. Chronic graft-versus-host disease: immune insights, therapeutic advances, and parallels for solid organ transplantation [J]. *Transplantation*, 2024, DOI: 10.1097/TP.0000000000005298 [Epub ahead of print].
- [46] SUMIDA T S, CHERU N T, HAFLER D A. The regulation and differentiation of regulatory T cells and their dysfunction in autoimmune diseases [J]. *Nat Rev Immunol*, 2024, 24(7): 503-517. DOI: 10.1038/s41577-024-00994-x.
- [47] 孙尔维, 李留洋, 高伟. 胸腺内注射法诱导免疫耐受 [J]. *生理科学进展*, 1997(4): 87-88. DOI: 10.3321/j.issn:0559-7765.1997.04.021.
SUN E W, LI L Y, GAO W. Immune tolerance induced by intrathymic injection [J]. *Prog Physiol Sci*, 1997(4): 87-88. DOI: 10.3321/j.issn:0559-7765.1997.04.021.
- [48] HOWLAND K C, AUSUBEL L J, LONDON C A, et al. The roles of CD28 and CD40 ligand in T cell activation and tolerance [J]. *J Immunol*, 2000, 164(9): 4465-4470. DOI: 10.4049/jimmunol.164.9.4465.
- [49] MARKMANN J F, BURRELL B E, BROMBERG J S, et al. Immunosuppression withdrawal in living-donor renal transplant recipients following induction with antithymocyte globulin and rituximab: results of a prospective clinical trial [J]. *Am J Transplant*, 2024, 24(7): 1193-1204. DOI: 10.1016/j.ajt.2024.03.007.
- [50] ELLEBRECHT C T, BHOJ V G, NACE A, et al. Reengineering chimeric antigen receptor T cells for targeted therapy of autoimmune disease [J]. *Science*, 2016, 353(6295): 179-184. DOI: 10.1126/science.aaf6756.
- [51] PILAT N, STEINER R, SPRENT J. Treg therapy for the induction of immune tolerance in transplantation-not lost in translation? [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1752. DOI: 10.3390/ijms24021752.
- [52] JANSEN D T S L, NIKOLIC T, DEN HOLLANDER N H M, et al. Bridging the gap between tolerogenic dendritic cells in vitro and in vivo: analysis of siglec genes and pathways associated with immune modulation and evasion [J]. *Genes*, 2024, 15(11): 1427. DOI: 10.3390/genes15111427.
- [53] YU F, ZHU Y, LI S, et al. Dysfunction and regulatory interplay of T and B cells in chronic hepatitis B: immunotherapy and emerging antiviral strategies [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14: 1488527. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1488527.
- [54] SCHETT G, MACKENSEN A, MOUGIAKAKOS D. CAR T-cell therapy in autoimmune diseases [J]. *Lancet*, 2023, 402(10416): 2034-2044. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01126-1.
- [55] HO P, CAHIR-MCFARLAND E, FONTENOT J D, et al. Harnessing regulatory T cells to establish immune tolerance [J]. *Sci Transl Med*, 2024, 16(738): eadm8859. DOI: 10.1126/scitranslmed.adm8859.
- [56] LONEZ C, BREMAN E. Allogeneic CAR-T therapy technologies: has the promise been met? [J]. *Cells*, 2024, 13(2): 146. DOI: 10.3390/cells13020146.
- [57] YU J, REN X, YAN F, et al. Alloreactive natural killer cells promote haploidentical hematopoietic stem cell transplantation by expansion of recipient-derived CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells [J]. *Transpl Int*, 2011, 24(2): 201-212. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2010.01185.x.
- [58] KENISON J E, STEVENS N A, QUINTANA F J. Therapeutic induction of antigen-specific immune tolerance [J]. *Nat Rev Immunol*, 2024, 24(5): 338-357. DOI: 10.1038/s41577-023-00970-x.
- [59] TAKAHASHI S, MINNIE S A, ENSBEY K S, et al. Regulatory T cells suppress myeloma-specific immunity during autologous stem cell mobilization and transplantation [J]. *Blood*, 2024, 143(16): 1656-1669. DOI: 10.1182/blood.2023022000.
- [60] WASSMER C H, EL HAJJI S, PAPA ZARKADAS X, et al. Immunotherapy and liver transplantation: a narrative review of basic and clinical data [J]. *Cancers*, 2023, 15(18): 4574. DOI: 10.3390/cancers15184574.
- [61] GALASSI C, CHAN T A, VITALE I, et al. The hallmarks of cancer immune evasion [J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(11): 1825-1863. DOI: 10.1016/j.ccell.2024.09.010.
- [62] GERACE D, ZHOU Q, KENTY J H, et al. Engineering human stem cell-derived islets to evade immune rejection and promote localized immune tolerance [J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(1): 100879. DOI: 10.1016/j.xcrm.2022.100879.

(收稿日期: 2024-11-26)

(本文编辑: 谢诗韵 鄢加佳)