·综　述·　doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.11.031
网络首发　http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20200224.1714.014.html(2020-02-25)

髓源性抑制细胞在移植免疫中的研究进展*

王俊秋[1],李　婕[1] 综述,王彤敏[2△] 审校
(1.昆明理工大学医学院,昆明 650500;2.昆明理工大学附属医院/云南省第一人民医院普外二科,昆明 650000)

［摘要］　髓源性抑制细胞(MDSCs)是髓系免疫抑制细胞组成的异质性细胞群体,其来源于骨髓祖细胞和未成熟髓系细胞。MDSCs 在固有免疫和适应性免疫中发挥重要作用,在角膜、胰岛、皮肤,肾脏等大量移植模型中,通过多种途径抑制免疫系统,降低移植物排斥反应,诱导免疫耐受。因其这一特性 MDSCs 已成为移植免疫学研究的重要焦点。该文主要介绍了 MDSCs 免疫调节功能、近年来在不同类型移植中的研究进展及该领域今后的研究方向和障碍。

［关键词］　髓源性抑制细胞;移植;免疫抑制
［中图法分类号］　R-1　　［文献标识码］　A　　［文章编号］　1671-8348(2020)11-1859-04

Research progress of myeloid-derived suppressor cells in transplantation immunity*

WANG Junqiu[1],*LI Jie*[1],*WANG Tongmin*[2△]
(1.*School of Medicine*,*Kunming University of Science and Technology*,*Kunming*,*Yunnan* 650500,*China*;
2.*Department of General surgery* Ⅱ,*the Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology*/*Yunnan First People's Hospital*,*Kunming*,*Yunnan* 650000,*China*)

［**Abstract**］　Myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) are a heterogeneous cell population of immunosuppressive cells of the myeloid lineage,which is derived from bone marrow progenitor cells and immature myeloid cells. MDSCs play an important role in innate and adaptive immunity. In a large number of transplantation including cornea,islet,skin and kidney,MDSCs suppress the immune system through various ways,reduce graft rejection,and induce immune tolerance. Because of the characteristic MDSCs has become an important focus of transplantation immunology research. This review mainly introduces the immunomodulatory function of MDSCs,the research progress in different transplantation in recent years,and the future research direction and obstacles in this field.

［**Key words**］　myeloid-derived suppressor cells;transplantation;immunosuppression

髓源性抑制细胞(MDSCs)是一群异质性细胞群体,其重要性最初是在肿瘤免疫领域发现的。近年来 MDSC 在器官移植中的作用逐渐受到重视,有研究首次报道了在肾移植大鼠模型中 CD80/CD86$^+$ 髓源细胞的聚积在发挥耐受诱导中的重要性。在这项开创性的研究确定了 MDSCs 在移植中的意义之后,其治疗潜力和免疫调节作用进行了广泛的研究。在同种异体心脏移植小鼠模型中,通过抗 CD40L 和供体脾细胞过继转移诱导产生的 MDSC 能够诱导移植物耐受。此研究提示 MDSCs 在同种异体移植排斥中的治疗潜力,类似于间充质干细胞在移植物抗宿主疾病中发挥的作用。因此 MDSCs 在器官移植中起着至关重要的作用,本文重点讨论了 MDSCs 发挥抑制作用的效应因子,近年来 MDSCs 在器官移植中的发现及 MDSCs 在治疗方面的潜在临床应用。

1　MDSC 概述

1.1　MDSC 表型

20 世纪 80 年代,在肿瘤患者体内发现了一群具有抑制效应的髓系来源细胞,即 MDSC。在小鼠体内,以 CD11b 和 Gr-1 为 MDSC 的表面标记,即 CD11b$^+$Gr-1$^+$ 细胞为 MDSC,并根据 Gr-1 表位特异性的抗体 Ly6G 和 Ly6C 表达及形态的差异,MDSC 又可分为两个亚群:一类是单核细胞样 MDSC(monocytic myeloid-derived suppressor cell,M-MDSCs),细

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81760292);云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项项目(2018FE001[-128])。
作者简介:王俊秋(1994－),硕士,主要从事移植免疫研究。　△ 通信作者,E-mail:tongmin420@163.com。

胞标记物为 $CD11b^{+}Ly6G^{-}Ly6C^{high}$，另一类是粒细胞样 MDSC（granulocytic myeloid-derived suppressor cell，G-MDSCs），细胞标记物为 $CD11b^{+}Ly6G^{+}Ly6C^{low}$[2-4]。在人类中，MDSC 表面主要表达 CD11b 和 CD33 两种分子，并缺乏人成熟细胞标记 MHCⅡ分子 HLA-DR 和谱系特异性抗原（Lineage specific antigens，Lin），包括 CD3、CD19、CD56 等，即以 $CD11b^{+}CD33^{+}HLA\text{-}DR^{-}Lin^{-}$ 为标志。人类的 MDSC 也可分为两个亚群：以 $CD66b^{+}$ 或 $CD15^{+}$ 为表型的 G-MDSC 和以 $CD14^{+}$ 为表型的 M-MDSC[5]。

1.2 MDSC 的效应因子

MDSCs 对 T 细胞增殖的明显抑制效应已经在共培养模型得到证明[6-7]。诱导性一氧化氮合酶（iNOS）将 L-精氨酸转化为 NO，使淋巴细胞缺乏这种关键的氨基酸，抑制 T 细胞增殖。同时 NO 通过抑制 JAK3/STAT5 信号，减少 MHCⅡ类分子的表达，促进 T 细胞凋亡。NO 还可以封闭白细胞介素-2（IL-2）受体通路上重要的信号蛋白从而抑制 T 细胞活化[8-9]。在 MDSC 和胰岛联合移植模型中，来自 $iNOS^{-}$ 小鼠的 MDSC 不能保护胰岛细胞[7]。该研究提示 iNOS 在 MDSC 介导耐受诱导中的重要作用。

精氨酸酶（arginase，Arg）是一种将精氨酸水解成鸟氨酸和尿素的酶。Arg 和 iNOS 功能相似，具有共同的底物精氨酸，都会消耗微环境中的 L-精氨酸，因此 Arg1 可抑制 T 细胞的增殖。在脊髓急性损伤患者的外周血标本中，MDSCs 通过上调 iNOS 和 Arg1 的表达抑制 T 细胞增殖，有利于血管生长，加速去除脊髓损伤后的血肿，并有抗炎作用。有研究提示，在有效免疫抑制或耐受诱导延长移植物的存活后，MDSCs 中的 Arg 活性明显升高[6]。提示高表达 Arg 的 MDSCs 有助于在器官移植中提高移植物的存活率及存活时间。

活性氧（ROS）是一群具有较强氧化能力的分子的总称。其在淋巴细胞间的信号转导发挥巨大作用，从而控制一系列的生物活性。免疫细胞在生理和病理条件下不断地与 ROS 分子发生对抗。MDSC 释放的超氧化物与大量分子反应，如 H_2O_2、羟基自由基、次氯酸等形成 ROS。MDSC 衍生的 ROS 分子和过氧亚硝酸盐（ROS 与 NO 反应的产物）将修饰 TCR 和 CD8 分子，通过这些修饰，$CD8^{+}$ T 细胞失去了与磷酸化 MHC 结合的能力，并诱导外围的 $CD8^{+}$ T 细胞产生抗原特异性耐受。

吲哚胺 2，3-二氧化酶（Indoleamine-2，3-Dioxygenase，IDO）是一种亚铁血红素酶，将色氨酸分解为基嘌呤，诱导 T 细胞功能障碍[10]。并诱导产生 Treg 细胞。在同种异体心脏移植小鼠模型中，用化学交联剂 1-乙基-3-卡二亚胺（ECDI-SP）灌注供体脾细胞，诱导产生的 $Ly6C^{high}$ MDSCs 介导的免疫抑制依赖 IDO 和 iNOS 的下游效应器 γ-干扰素（IFN-γ）[11-12]。因此，IDO 是 MDSCs 的重要效应因子和诱导因子。

IL-10 通过抑制 CD28 酪氨酸磷酸化而抑制 CD28 信号通路。研究提示 IL-10 作为一种免疫细胞调节因子能够抑制 T 细胞增殖和诱导产生 Treg。因此，IL-10 在诱导免疫耐受中起着重要作用[13-14]。MDSCs 还可以通过 NK 细胞和树突细胞来抑制天然免疫系统[15-16]。

MDSC 作为肿瘤微环境的支持成分，其高表达 PD-L1 强烈抑制 T 细胞免疫。PD-L1 与 Treg 细胞表达的 PD-1 结合，上调了 Treg 细胞反应[17]。在同种异体心脏移植小鼠模型中，MDSCs 表达 PD-L1 导致免疫抑制[18]。在同种异体胰岛移植小鼠模型中，通过 PD-L1Ig 和抗 CD40L 治疗使移植物长期存活（移植物存活大于 140 d）。因此，PD-L1/PD-1 在 MDSCs 介导的移植耐受诱导中起着关键作用。

2 MDSC 在移植免疫中的发现

众多实验提示，MDSC 可以降低移植物排斥反应，诱导免疫耐受，从而提高移植物的存活率和存活时间[19]。因此，有可能利用移植后 MDSCs 的调节能力来补充或消除对免疫抑制剂的需要。

2.1 角膜移植

2015 年的发表在《Transplantation》杂志上的 1 篇报道描述了一种同种异体全层角膜移植（供体 C57BL/6 移植给受体 Balb/c 小鼠）模型，在角膜移植后，通过肿瘤或炎症诱导的 MDSCs 经眶后注射转移到受体小鼠，可以抑制角膜移植物的抗供体 T 细胞浸润[20]。对 T 细胞的抑制导致角膜移植组织病理学改变的减少，延长角膜移植模型中移植体的存活时间。体外研究表明，肿瘤源性和炎症性 MDSCs 均可抑制同种异体反应。这些数据表明，移植可能导致受体来源的 MDSCs 能够抑制抗供体反应[20-21]。

2.2 胰岛移植

最近的一项 CD45.1 同源小鼠同种异体胰岛移植研究提示，移植后 MDSC 灌注延长了胰岛移植物的存活时间。胰岛移植物存活时间的延长是由于 MDSC 介导的抑制 T 细胞反应。此外，灌注 MDSCs 增加了移植物内 Treg 细胞的数量[22]。这些数据证实了 MARIGO 等[23]的研究结果，即利用 GM-CSF＋IL-6 体外治疗 BM 细胞产生的 MDSCs 转移到药物诱导的糖尿病小鼠胰岛模型中，同种异体胰岛移植物长期存活。

2.3 皮肤移植

有研究提示，C57BL/6 小鼠同种异体皮肤移植可促进受体脾脏中 MDSCs 的聚积[24]。在表达免疫球蛋白样转录物 2 抑制性受体/HLA-G 的小鼠外周血

中 MDSC 比例相当于正常小鼠的 2 倍，过继转移后能明显延长皮肤移植物的存活时间。研究提示，使用 100 万个同源 MDSCs 的过继转移明显延长了皮肤移植物的存活时间，并且发现过继转移的 MDSCs 在体内的免疫抑制作用呈剂量依赖性，当 MDSCs 的剂量增加到 300 万个细胞时，皮肤移植物的存活时间延长了 50%[25]。

2.4　肾脏移植

临床经免疫抑制剂治疗的肾移植受者 MDSC 明显增多，体外经 N-甲酰-甲硫氨酰-亮氨酰苯丙氨酸活化后能够抑制 T 淋巴细胞的增殖。在抗 CD28 抗体诱导的同种异体肾移植大鼠模型中，MDSCs 在肾移植后的外周血和移植物中聚积，这些 MDSCs 在体内和体外都具有免疫抑制活性。其抑制作用依赖于 iNOS 且表现为细胞接触依赖性[26]。

2.5　心脏移植

在同种异体心脏移植小鼠模型中，经雷帕霉素(诱导 MDSC 的聚积，并提高 iNOS 的表达)治疗可使移植物存活率提高两倍[27]。当使用抗 Gr-1 抗体耗尽 MDSCs 时，移植物存活率降低。在另一同种异体心脏移植小鼠模型中，通过 CD40L 特异性单克隆抗体的共刺激阻滞诱导的 MDSCs 在血液、骨髓和心脏移植物中聚积，这些 MDSCs 通过 iNOS 抑制了抗供体反应[28]。

3　MDSCs 临床移植治疗展望

器官移植领域的一个重要目标是诱导移植物的长期免疫耐受，以消除终生对抗排斥药物的需要及其药物副作用。

3.1　MDSCs 细胞免疫治疗

许多难治性急性排斥反应的病例需要再次移植甚至会危及生命。研究提示，过继转移体内分离的功能性 MDSCs 能够改善急性排斥反应，并可促进同种异体皮肤、肾脏移植长期存活和预防自身免疫性疾病[27-29]。

3.2　整合 MDSCs 等免疫细胞用于器官移植

MDSCs 与 Treg、Breg 和 NKT 细胞之间的相互作用对诱导移植物耐受起着关键作用[30]。研究提示 MDSCs 对免疫细胞活性的抑制是通过细胞和细胞之间的连接产生作用，具有避免免疫移植物被破坏的潜力。在考虑体内移植的这些免疫细胞相互作用时，应同时考虑相关细胞类型的诱导和存活时间。例如，MDSCs 可以在数天内快速诱导，但寿命较短。在异位心脏小鼠模型中，MDSCs 的数量在供体骨髓细胞输注后 10 d 左右即可达到峰值，之后缓慢下降，于 100 d 恢复到基线值[31]。因此在人体器官移植中安全应用 MDSCs 细胞疗法需确定 MDSCs 与其他免疫细胞的接触时机和持续时间。

3.3　监测

最常用的监测免疫抑制状态的方法是测量免疫抑制药物的浓度。固定剂量的类固醇激素是常规的免疫抑制方案，但急性排斥反应通常需要高剂量的类固醇脉冲治疗，因此不能通过监测其浓度来判断免疫抑制状况。研究显示，类固醇激素扩增了 MDSCs，监测 MDSCs 可以作为评价类固醇疗效的手段，并且可以基于 MDSC 扩增的程度来制订类固醇脉冲[32]。

3.4　MDSCs 体外培养

MDSCs 可在骨髓中进行小规模的培养和分离。但骨髓抽吸是侵入性的，这种分离 MDSCs 的方法在临床上并不理想。研究提示，通过白细胞除去法和 GM-CSF 给药可以有效分离 MDSCs 和维持健康恒河猴冷藏保存的细胞功能[33]。在接受血液透析或依赖辅助人工心脏等待移植的患者中，该策略可用于培养所需 MDSCs 的数量。这种方法的不足是体外 MDSCs 的不稳定性和恶性肿瘤发展的可能性。

综上所述，MDSCs 调节器官移植受者的宿主免疫，抑制宿主免疫以防止同种异体移植排斥反应，这种调节功能使 MDSCs 提供一种可行的治疗方法。但 MDSCs 与免疫耐受相关方面基础及临床研究较少，缺乏相关研究数据，仅能证明 MDSC 免疫抑制功能及其与 Treg 细胞的可能关系，还不清楚 MDSCs 发挥抑制作用和促进耐受状态的具体机制。深入对 MDSC 负向调节免疫机制的认识有助于人们为移植临床治疗提供新的治疗措施和行之有效的新靶点。

参考文献

[1] WESOLOWSKI R，MARKOWITZ J. Myeloid derived suppressor cells-a new therapeutic target in the treatment of cancer[J]. J Immunother Cancer，2013，1(1)：1-11.

[2] TALMADGE J E，GABRILOVICH D I. History of myeloid-derived supressor cells[J]. Nat Rev Cancer，2013，13(10)：739-752.

[3] 吴昊，伊焕发，杨永广. MDSC 在自身免疫疾病中的作用[J]. 中国免疫学杂志，2017，33(3)：321-327.

[4] KUMAR V，PATEL S，TCYGANOV E，et al. The nature of myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment[J]. Trends Immunol，2016，37(3)：208-220.

[5] BRONTE V，BRANDAU S，CHEN S H，et al. Recommendations for myeloid-derived suppressor cell nomenclature and characterization standards[J]. Nat Commun，2016，7：12150.

[6] RABER P L, THEVENOT P, SIERRA R, et al. Subpopulations of myeloid-derived suppressor cells impair T cell responses through independent nitric oxide-related pathways[J]. Int J Cancer, 2014, 134(12): 2853-2864.
[7] OSTRAND-ROSENBERG S. Tolerance and immune suppression in the tumor microenvironment [J]. Cell Immunol, 2015, 299: 23-29.
[8] ZHAO A M, XU H J, KANG X M. New insights into myeloid-derived suppressor cells and their roles in feto-maternal immune cross-talk[J]. J Reprod Immunol, 2016, 113: 35-41.
[9] YU J, DU W, YAN F, et al. Myeloid-derived suppressor cells suppress antitumor immune responses through IDO expression and correlate with lymph node metastasis in patients with breast cancer[J]. J Immunol, 2013, 190 (11): 5341.
[10] NELP M T, KATES P A, HUNT J T, et al. Immune-modulating enzyme indoleamine 2, 3-dioxygenase is effectively inhibited by targeting its apo-form[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018, 115(13): 3249-3254.
[11] BRYANT J, LERRET N M, WANG J J, et al. Preemptive donor apoptotic cell infusions induce IFN-γ-producing myeloid-derived suppressor cells for cardiac allograft protection [J]. J Immunol, 2014, 192(12): 6092-6101.
[12] HOLMGAARD R B, ZAMARIN D, LI Y, et al. Tumor-expressed IDO recruits and activates MDSCs in a Treg-dependent manner[J]. Cell Reports, 2015, 13(2): 412-424.
[13] GAO W, GÜLÇIN D, STROM T B, et al. Stimulating PD-1-negative signals concurrent with blocking CD154 costimulation induces long-term islet allograft survival[J]. Transplantation, 2003, 76(6): 994-999.
[14] WORTEL C, HEIDT S. Regulatory B cells: phenotype, function and role in transplantation [J]. Transpl Immunol, 2017, 41: 1-9.
[15] HOTTA K, AOYAMA A, OURA T, et al. Induced regulatory T cells in allograft tolerance via transient mixed chimerism[J]. JCI Insight, 2016, 1(10): e86419.
[16] ISHII R, HIRAI T, MIYAIRI S, et al. iNKT cell activation plus T-cell transfer establishes complete chimerism in a murine sublethal bone marrow transplant model[J]. Am J Transplant, 2018, 18(2): 328-340.
[17] OCHANDO J C, TURNQUIST H R. Innate immune cell collaborations instigate transplant tolerance[J]. Am J Transplant, 2014, 14(11): 2441-2443.
[18] NAKAO T, NAKAMURA T, MASUDA K, et al. Dexamethasone prolongs cardiac allograft survival in a murine model through myeloid-derived suppressor cells [J]. Transplant Pro, 2018, 50(1): 299-304.
[19] KUMAR V, PATEL S, TCYGANOV E, et al. The nature of myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment[J]. Trends Immunol, 2016, 37(3): 208-220.
[20] GUAN J, WANG B, HE Y, et al. Effects of adoptive transferring different sources of myeloid-derived suppressor cells in mice corneal transplant survival[J]. Transplantation, 2015, 99(10): 2102-2108.
[21] CAROLE G. Efficacy of myeloid derived suppressor cells on transplant survival[J]. Transplantation, 2015, 99(10): 2017-2019.
[22] QIN J, ARAKAWA Y, MORITA M, et al. C-C Chemokine Receptor type 2 (CCR2)-dependent migration of myeloid-derived suppressor cells in protection of islet transplants[J]. Transplantation, 2017, 101(8): 1793-1800.
[23] MARIGO I, BOSIO E, SOLITO S, et al. Tumor-induced tolerance and immune suppression depend on the C/EBPβ transcription factor[J]. Immunity, 2010, 32(6): 790-802.
[24] WU T, ZHAO Y, WANG H, et al. MTOR masters monocytic myeloid-derived suppressor cells in mice with allografts or tumors[J]. Sci Rep, 2016, 6: 20250.
[25] CARRETERO-IGLESIA L, BOUCHET-DELBOS L, CÉDRIC L, et al. Comparative study of the immunoregulatory capacity of in vitro generated tolerogenic dendritic cells, suppressor macrophages, and myeloid-derived suppressor cells [J]. Transplantation, 2016, 100(10): 2079-2089.
[26] 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. (下转第1867页)

onary syndrome and their clinical significance [J]. Peer J,2019,7:e5652.
[27] KOLTSOVA E K,KIM G,LLOYD K M,et al. Interleukin-27 receptor limits atherosclerosis in Ldlr$^{-/-}$ mice[J]. Circ Res,2012,111(10):1274-1285.
[28] HIRASE T,HARA H,MIYAZAKI Y,et al. Interleukin 27 inhibits atherosclerosis via immunoregulation of macrophages in mice[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol,2013,305(3):H420-429.
[29] FAN Q,NIE S,LI S,et al. Analysis of the genetic association between IL-27 variants and coronary artery disease in a Chinese Han population[J]. Sci Rep,2016,6:25782.
[30] GREGERSEN I,SANDANGER O,ASKEVOLD E T,et al. Interleukin 27 is increased in carotid atherosclerosis and promotes NLRP3 inflammasome activation[J]. PLoS One,2017,12(11):e188387.
[31] 李冬义,靳文,杜作义,等. IL-27 在扩张型心肌病患者血浆中的变化及其临床意义[J]. 热带医学杂志,2013,7(13):837-838.
[32] CHEN Y,ZHANG R,ZENG L,et al. IL-27 genetic variation and susceptibility of dilated cardiomyopathy in Chinese Han population[J]. Per Med,2017,14(5):401-408.
[33] 孔清,潘晓芬,赖文盈,等. 白细胞介素-27 在慢性心肌炎及扩张型心肌病中的表达[J]. 岭南心血管病杂志,2014,2:228-232.
[34] ZHU H,LOU C,LIU P. Interleukin-27 ameliorates coxsackievirus-B3-induced viral myocarditis by inhibiting Th17 cells[J]. Virol J,2015,12:189.
[35] 孔清,高梦莎,薛贻敏,等. 白细胞介素-17 通过促进巨噬细胞分泌白细胞介素-27 参与小鼠病毒性心肌炎的发生[J]. 中华心血管病杂志,2014,42(5):428-432.
[36] ZHANG D,MA M,YANG Y,et al. Association between polymorphisms in IL-27 and risk for CHD in a Chinese population[J]. Cardiol Young,2016,26(2):237-243.
[37] SI F,WU Y,GAO F,et al. Relationship between IL-27 and coronary arterial lesions in children with Kawasaki disease[J]. Clin Exp Med,2017,17(4):451-457.
[38] SI F,WU Y,WANG X,et al. The relationship between interleukin-27 gene polymorphisms and Kawasaki disease in a population of Chinese children[J]. Cardiol Young,2018,28(9):1123-1128.
[39] LAETITIA L T,PAMELA T,MANUELA C G,et al. Immuno-regulatory function of IL-27 and TGFβ1 in cardiac allograft transplantation [J]. Transplantation,2012,94:226-233.

(收稿日期:2019-12-18 修回日期:2020-01-29)

(上接第 1862 页)

[27] NAKAMURA T,NAKAO T,YOSHIMURA N,et al. Rapamycin prolongs cardiac allograft survival in a mouse model by inducing myeloid-derived suppressor cells[J]. Am J Transplant,2015,15(9):2364-2377.
[28] RODRIGUEZ GARCIA M,LEDGERWOOD L,YANG Y,et al. Monocytic suppressive cells mediate cardiovascular transplantation tolerance in mice[J]. J Clin Invest,2010,120(7):2486-2489.
[29] ARAKAWA Y,QIN J,CHOU H S,et al. Cotransplantation with myeloid-derived suppressor cells protects cell transplants:a crucial role of inducible nitric oxide synthase[J]. Transplantation,2014,97(7):740-747.
[30] WOOD K J,GOTO R. Mechanisms of rejection:current perspectives[J]. Transplantation,2012,93(1):1-10.
[31] HONGO D,TANG X,BAKER J,et al. Requirement for interactions of natural killer T cells and myeloid-derived suppressor cells for transplantation tolerance[J]. Am J Transplant,2014,14(11):2467-2477.
[32] YOSHIMURA N,NAKAO T,NAKAMURA T,et al. Effectiveness of the combination of everolimus and tacrolimus with? high dosage of mizoribine for living donor-related kidney transplantation [J]. Transplant Pro,2016,48(3):786-789.
[33] ZAHORCHAK A F,EZZELARAB M B,LU L,et al. In vivo mobilization and functional characterization of nonhuman primate monocytic myeloid-derived suppressor cells[J]. Am J Transplant,2015,16(2):661-671.

(收稿日期:2019-12-18 修回日期:2020-01-29)